

Inwerking van basen op N-oxiden van pyridine en pyrimidine

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS



0000 0092 0807

Dit proefschrift met stellingen van Robert Peereboom, doctorandus in de chemie, geboren te Amsterdam op 6 februari 1943, is goedgekeurd door de promotor, Dr.H.J. den Hertog, oud-hoogleraar in de Organische Chemie en door de tweede promotor, Dr.H.C.van der Plas, hoogleraar in de Organische Chemie.

De Rector Magnificus van de Landbouwhogeschool

H.A.Leniger

Wageningen, 21 november 1974.

NN 08201, 609

R. Peereboom

Inwerking van basen op N-oxiden van pyridine en pyrimidine

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van
doctor in de Landbouwwetenschappen,
op gezag van de Rector Magnificus, Prof. Dr. Ir. J.P.H. van der Want,
hoogleraar in de Virologie,
in het openbaar te verdedigen
op vrijdag 24 januari 1975
des namiddags te vier uur
in de Aula van de Landbouwhogeschool te Wageningen

15N=104695-03

STELLINGEN

I

De mechanismen die Kato en Niitsuma voorstellen voor de aminering van 4- en 5-chloor-2-methylpyridine-1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammoniak zijn onvoldoende gefundeerd.

T.Kato en T.Niitsuma, *Heterocycles* 1, 233 (1973).

Dit proefschrift.

II

De aminering van 6-broom- en 6-chloor-2,3-dimethylchinoxaline met kaliumamide in vloeibare ammoniak kan volgens andere mechanismen verlopen dan voorgesteld door Czuba en Poradowska.

W.Czuba en H.Poradowska, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 162 (1974).

III

Bij de berekening door Israelachvili van de distributie van een mengsel van fosfolipiden over de buiten- en binnenlaag van dubbellaag vesikels is ten onrechte alleen rekening gehouden met de ladingsverschillen tussen de kopgroepen.

J.N.Israelachvili, *Biochimica et Biophysica Acta* 323, 659 (1973).

IV

Competitieve H/D-uitwisselingsexperimenten kunnen niet altijd uitsluitel geven over het al dan niet optreden van anionische σ -adducten bij de behandeling van heteroaromaten met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

J.A.Zoltewicz, L.S.Helmick, T.M.Oestreich, R.W.King en P.E.Kandetzki, *J.Org.Chem.* 38, 1947 (1973).

V

De ringvergroting, die 6-chloor-2-chloormethyl-4-fenylchinazoline-3-oxide ondergaat bij behandeling met hydrazine behoeft niet strikt analoog te verlopen aan de ringvergroting, die het zelfde substraat vertoont bij reactie met hydroxylamine.

K.Meguro en Y.Kuwada, Chem.Pharm.Bull. 21, 2375 (1973).

P.N.Giraldi, A.Fojanesi, G.P.Tosolini, E.Dradi en W.Logemann,
J.Het.Chem. 7, 1429 (1970).

VI

Kwantitatieve gaschromatografische analyses van DDT-gehalten hebben alleen waarde als aangegeven is, dat en hoe storingen veroorzaakt door eventueel aanwezige polychloorbifenylen uitgesloten kunnen worden.

D.C.Smith, R.Leduc en C.Charbenneau, Pestic.Sci. 4, 211 (1973).

G.B.Wiersma, H.Tai en P.F.Sand, Pestic.Monit.J. 6, 194 (1972).

VII

De theorie die Navari et al. opgesteld hebben voor diffusie in polymeer- en proteïneoplossingen wordt onvoldoende bewezen door het aangevoerde bewijsmateriaal.

R.M.Navari, J.L.Gainer en K.R.Hall, AIChE Journal 17, 1028 (1971).

VIII

De meest "progressieve" opvattingen over het wetenschapsbeleid vertonen de minste tolerantie tegenover de medezeggenschap van de onderzoekers.

IX

De maatregelen, voorgesteld door het College van Bestuur van de Landbouwhogeschool, ten aanzien van het serveren van alcoholhoudende dranken op recepties gaan te veel voorbij aan de verantwoordelijkheid van de gasten.

Brief College van Bestuur van de Landbouwhogeschool (kenmerk 74/8941).

Aan Lini

Mark

Tom

Het onderzoek waarover dit proefschrift handelt, is met het bijbehorende experimentele gedeelte eveneens beschreven in de volgende artikelen:

- 1 R.Peereboom en H.J.den Hertog, "Mechanisms of reactions of 3-bromopyridine 1-oxide and derivatives with potassium amide in liquid ammonia", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 281 (1974).
- 2 R.Peereboom, H.C.van der Plas en A.Koudijs, "Ring contraction of 4-chloropyrimidine 1-oxides into isoxazoles in liquid ammonia", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 58 (1974).
- 3 R.Peereboom en H.C.van der Plas, "A ¹⁵N-study on amination and isoxazole formation in reactions of 6-substituted 4-chloro- and 4-phenoxyypyrimidine 1-oxides with liquid ammonia and with potassium amide in liquid ammonia", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 277 (1974).
- 4 R.Peereboom en H.C.van der Plas, "The influence of leaving group mobility on reactions of 4-X-6-methyl(or phenyl)pyrimidine 1-oxides with liquid ammonia and with potassium amide in liquid ammonia", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 284 (1974).

INHOUD

	blz.
Hoofdstuk 1 Inleiding	9
Hoofdstuk 2 Aminering van 3-broompyridine-1-oxide, van derivaten daarvan en van 3-broomchinoline- 1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammo- niak	25
Hoofdstuk 3 Synthese en structuurbepaling van op de 4- en 6-plaats gesubstitueerde pyrimidine-N- oxiden	37
Hoofdstuk 4 Aminering van op de 4- en 6-plaats gesubsti- tueerde pyrimidine-1-oxiden met vloeibare am- moniak en met kaliumamide in vloeibare ammo- niak	41
Hoofdstuk 5 Ringcontractie van op de 4- en 6-plaats ge- substitueerde pyrimidine-1-oxiden in de re- acties met vloeibare ammoniak en met kalium- amide in vloeibare ammoniak	50
Hoofdstuk 6 Invloed van de aard van de vertrekkende groep op de competitie tussen ringcontractie en ami- nering van op de 4- en 6-plaats gesubstitu- eerde pyrimidine-1-oxiden	56
Enkele slotopmerkingen	64
Summary	66

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

Sedert 1960 wordt te Wageningen een onderzoek uitgevoerd naar de reactiviteit van halogeenmono- en halogeendiaza-aromaten in sterk basisch milieu. Daarbij werd gevonden, dat deze substraten op zeer uiteenlopende wijze kunnen reageren. Voor de resultaten van de onderzoeken over genoemde reacties, die in Wageningen maar ook elders zijn uitgevoerd, verwijzen we naar een aantal overzichtsartikelen^{1,2}.

Recente interessante resultaten werden gevonden bij de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak (2,4-didehydropyridine als intermediair)³, van 4-gesubstitueerde 3-halogeenpyridinen met hetzelfde reagens (abnormale additie-eliminatie)⁴ en van derivaten van 2-broompyridine met lithiumpiperidide in piperidine en ether (o.a. abnormale additie-eliminatie en ringopening)⁵. Of de aminering van 4-gesubstitueerde 5-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak via een 5,6-didehydropyrimidine verloopt⁶ is momenteel nog in onderzoek⁷.

Welk reactietype optreedt hangt af van de aard van het reagens en wat het substraat betreft van het daarin voorkomend ringsysteem, het halogeenatoom en de aard en plaats van eventueel naast het halogeen aanwezige substituenten. Daarbij is van belang in welk medium de reacties worden uitgevoerd. De reacties kunnen in twee groepen worden ingedeeld:

- a) reacties waarbij het agens in eerste instantie een proton aan het substraat onttrekt (§1.1),
- b) reacties ingeleid door de additie van het nucleofiele agens aan het substraat (§1.2).

In de volgende paragrafen zullen hoofdzakelijk voorbeelden van de reactietypen besproken worden die optreden bij reacties van halogeenaza-aromaten met kaliumamide in vloeibare ammoniak. In het bijzonder zal

aandacht geschonken worden aan het gedrag van N-oxiden van halogeenazaaromaten.

1.1. De abstractie van een proton door de base

1.1.1. Protonabstractie van een ringkoolstofatoom

Deze abstracties worden behalve door het ringsysteem bepaald door de aanwezige substituenten. Na de protononttrekking kan het gevormde carbanion in een tweede stap van de reactie reageren door afsplitsing van een halogenide-ion tot een intermediaire didehydroverbinding¹, door koppeling met een substraatmolecule⁸ of door abstractie van halogeen van een tweede substraat molecule^{4,9}.

De vervanging van een ringstikstofatoom door de dipolaire N-oxide-groep verandert de eigenschappen van het pyridine- en pyrimidineringsysteem ingrijpend. De N-oxidegroep kan niet alleen als elektronendonor, maar ook als elektronenacceptor optreden; de groep heeft een z.g. push-pull karakter¹⁰. De reactietypen die een rol spelen bij de omzettingen van halogeenpyridine- en halogeenpyrimidine-N-oxiden met basen, verschillen zeer duidelijk van die welke optreden bij de reacties van halogeenderivaten van pyridine en pyrimidine. Hieronder volgt een over-

Tabel 1.1: Resultaten van H/D-uitwisselingsexperimenten in basisch milieu

substraat	volgorde van de uitwisselings-snelheden van de H-atomen aan de koolstofatomen:	literatuur
pyridine	$C_4 > C_{3(5)} > C_{2(6)}$	11,12
pyridine-1-oxide	$C_{2(6)} > C_{3(5)} > C_4$	13,14,15
pyrimidine	$C_5 > C_{4(6)} > C_2$	11,12
pyrimidine-1-oxide	$C_6 > C_2$	13,16
3-chloorpyridine	$C_4 > C_2$	17,18
3-halogeenpyridine-1-oxide	$C_2 > C_6 > C_4 \gg C_5$	13-15,18,19
5-broompyrimidine-1-oxide	$C_6 \gg C_2$	16

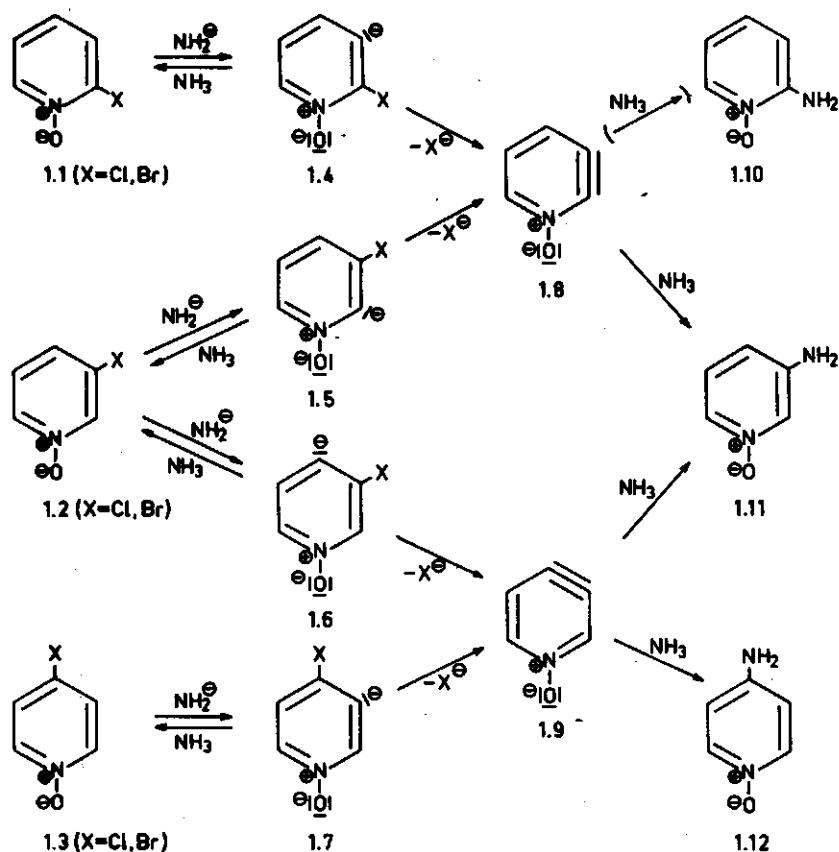
zicht van de resultaten van H/D-uitwisselingsexperimenten met een aantal verbindingen in basisch milieu. De verschillen tussen de niet en wel geoxideerde substraten, die voor het verder reageren van belang zijn, komen duidelijk naar voren.

Nu volgt eerst een bespreking van de reacties van halogeenpyridine-1-oxiden met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33°C .

De aminering van 2-halogeenpyridine-1-oxide (1.1; X=Cl, Br) met kaliumamide in vloeibare ammoniak levert in lage opbrengst 2- en 3-aminopyridine-1-oxide, resp. (1.10) en (1.11)^{20,21}. De vorming van (1.11) heeft als inleidende stap de abstractie van een proton van het C_3 -aatom; de afsplitsing van het halogenide-ion uit (1.4) leidt tot het 2,3-didehydropyridine-1-oxide (1.8). In (1.8) is geen sprake van een destabiliserende interactie tussen de elektronen van de extra $\text{C}_2\text{-C}_3$ binding en het vrije elektronenpaar van het ringstikstofaatom zoals die optreedt in 2,3-didehydropyridine en waardoor de vorming van laatstgenoemd intermediair belemmerd wordt²². De additie van de aminogroep bij de inwerking van ammoniak op het intermediair (1.8) zal door de N-oxide-groep sterk naar het C_3 -aatom gericht worden ($\text{S}_{\text{N}}(\text{EA})$ -mechanisme) (zie schema 1.1). Een belangrijke, concurrerende reactie is de directe substitutie van het halogeenatoom door het amide-ion (zie §1.2.1.a). De abstractie van een proton van 3-halogeenpyridine-1-oxide (1.2; X=Cl, Br) verloopt aan het C_2 -aatom veel sneller dan aan het C_4 -aatom. Het carbanion (1.5) kan een halogenide-ion afsplitsen en gaat daarbij over in het 2,3-didehydropyridine-1-oxide (1.8). Vervolgens zal wederom een eenzijdige additie o.i.v. het richteffect van de N-oxidegroep plaatsvinden, waardoor bijna uitsluitend 3-aminopyridine-1-oxide (1.11) gevormd zal worden (zie schema 1.1). Mede op grond van het feit, dat de aminering van (1.2; X=Cl, Br) naast (1.11) geen 4-aminopyridine-1-oxide (1.12) maar wel sporen 2-aminopyridine-1-oxide (1.10) oplevert, werd door Martens²⁰ en later door Kato²¹ het $\text{S}_{\text{N}}(\text{EA})$ -mechanisme via (1.8) voorgesteld.

De snelle afsplitsing van een proton van het C₂-atoom onder invloed van de base leidt bij 4-halogeenvpyridine-1-oxide (1.3; X=Cl, Br)^{20,21} tot een carbanion dat niet verder reageert, terwijl dit wel het geval is bij de abstractie van een proton van het C₃-atoom welke het carbanion (1.7) oplevert; (1.7) gaat over in het 3,4-didehydropyridine-1-oxide (1.9) (zie schema 1.1). De reactie via (1.9) ondervindt een sterke concurrentie van de directe substitutiereactie (zie §1.2.1.a).

De aminering van 2- en 3-broompypyridine-1-oxide, waarin op de 4-plaats een methyl- of ethoxygroep is ingevoerd, blijkt in hoofdzaak volgens het S_N(EA)-mechanisme via de 2,3-didehydroverbinding te verlopen^{20a}.



SCHEMA 1.1

Een ethoxygroep op de 5-plaats in 3-broompyridine-1-oxide schuift een tweede intermediair naar voren. De aminering van 3-broom-5-ethoxypyridine-1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammoniak levert naast 3-amino-5-ethoxypyridine-1-oxide als hoofdprodukt 4-amino-5-ethoxypyridine-1-oxide op. De vorming van 2-amino-5-ethoxypyridine-1-oxide kon niet aangetoond worden^{20b}. Hieruit werd geconcludeerd, dat het onttrekken van een proton van het C₄-aatom, dat bevorderd wordt door de ethoxygroep op de ortho-positie, de reactie voornamelijk inleidt. De vorming van 3- en 4-amino-5-ethoxypyridine-1-oxide wordt verklaard door een sterk gerichte additie (ethoxygroep overheerst N-oxidegroep) aan het intermediaire 3,4-didehydro-5-ethoxypyridine-1-oxide. Een deel van het 3-amino-5-ethoxypyridine-1-oxide zou gevormd kunnen worden door een zeer specifieke additie (N-oxidegroep wint van ethoxygroep) aan het 2,3-didehydro-5-ethoxypyridine-1-oxide.

De behandeling van 3- en 4-broom-2,5-dimethylpyridine-1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft in beide gevallen 3- en 4-amino-2,5-dimethylpyridine-1-oxide^{20b}. De aminoverbindingen ontstaan uit de 3-broomverbinding geheel en uit de 4-broomverbinding slechts voor een klein deel door de additie van ammoniak aan het 3,4-didehydro-2,5-dimethylpyridine-1-oxide. De 4-broomverbinding wordt voor een groot deel via een S_N(AE)-reactie omgezet^{20b}.

Een analoog resultaat werd verkregen bij de reactie van 3- en 4-chloor-2,6-dimethylpyridine-1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammoniak²³.

Een enkele aminering van een halogeenpyrimidine-N-oxide kan genoemd worden. De reactie van 5-broom-4-methoxypyrimidine-1-oxide met vloeibare ammoniak levert 6-amino-4-methoxypyrimidine-1-oxide. Het mechanisme van deze omzetting is nog in studie²⁴.

1.1.2. De abstractie van een proton van een aan de ring gebonden substituent

Dit proces kan de onttrekking van een proton van een ringkoolstof-atoom onderdrukken. De protonabstractie van een waterstofhoudende substituent zoals de hydroxygroep²⁵, de aminogroep²⁶ en de methylgroep²⁷ vormt meermalen de inleidende stap tot een ringopening van een halogeenmono- of halogeendiaza-aromaat, al of niet gevolgd door een ring-sluiting tot een nieuwe ringverbinding. De omzetting van 3-amino-2-broompyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak in 3-cyaanpyrrool^{26a} werd als eerste voorbeeld van zo'n ringverandering gevonden. Gegevens over het optreden van deze ringopening bij reacties van N-oxiden van halogeenaza-aromaten met basen zijn tot dusverre niet verkregen.

1.2. De additie van het nucleofiel aan de heterocyclische ring

Voorbeelden van reacties met N-oxiden van halogeenaza-aromaten worden besproken in de paragrafen 1.2.3 en 1.3.

1.2.1. De additie van het nucleofiel leidende tot vervanging van het halogeenatoom zonder dat er ringopening optreedt

1.2.1.a. S_N(AE)-mechanisme

Bij dit mechanisme treedt als intermediair een adduct op, dat ontstaat door een additie van het nucleofiele agens aan het koolstofatoom waaraan het halogeenatoom gebonden is. De additie leidt tot een an-ionisch σ -complex, waaruit het halogenide-ion gemakkelijk kan afsplitsen. Een zeer groot aantal reacties verloopt volgens dit mechanisme^{1,28}. Opmerkelijke recente resultaten zijn: i) de aminering van 2-broompyridine²⁹, ii) die van 2-chloorchinoxaline³⁰ met kaliumamide in vloeibare

bare ammoniak en iii) de reactie van 3-fluorpyridine met kalium tert-butoxide en kaliumthiofenolaat in DMSO³¹. In het geval ii) is het mechanisme vastgesteld door 2-chloor-[2-¹⁴C]chinoxaline als substraat te gebruiken³⁰.

Ook bij een groot aantal reacties van 2- en 4-halogeenvpyridine-1-oxiden en bij een kleiner aantal reacties van 3-halogeenvpyridine-1-oxiden wordt als mechanisme het additie-eliminatie($S_N(AE)$)mechanisme aangenomen³². Enkele reacties willen wij er uitlichten:

i) de omzetting van 3-chloorpyridine-1-oxide (1.2; X=Cl) met natriumethanolaat en natriummethanolaat in resp. 3-ethoxy- en 3-methoxypyridine-1-oxide³³ en ii) de omzetting van 3-broompyridine-1-oxide (1.2; X=Br) met ammonia en kopersulfaat in 3-aminopyridine-1-oxide (1.11)³⁴.

1.2.1.b. $S_N(AE)_a$ -mechanisme

Bij dit mechanisme treedt als intermediair een dihydroverbinding op, die ontstaat door de additie van het nucleofiele agens (en een proton) aan een azomethine binding van de aza-aromaat. Het dihydro-intermediair of het anion hiervan ondergaat onder invloed van het basische agens een eliminatie van halogeenvwaterstof of halogenide-ion. Het $S_N(AE)_a$ -mechanisme is onlangs voorgesteld ter verklaring van enige amino-dehalogeneringen. De reactie van 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak levert 6-amino-2-deutero-4-ethoxypyridine⁴. Bij de behandeling van 5-amino-2-broompyridine met lithiumpiperidide in ether ontstaat 5-amino-6- en 5-amino-4-piperidinopyridine^{5a,c}. 4-Broomisochinoline vormt in de reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak 1-aminoisochinoline³⁵.

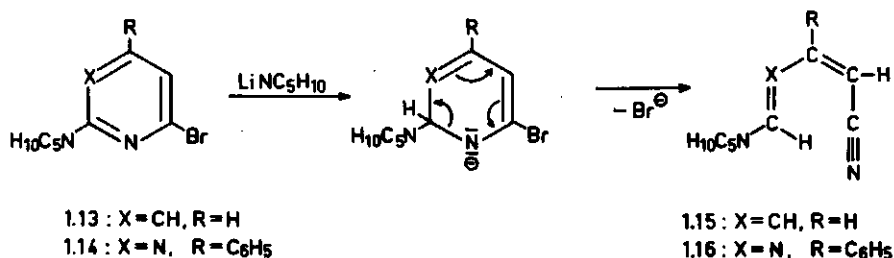
Voorbeelden van de inwerking van basen op N-oxiden van halogeenvazaaromaten volgens dit mechanisme zijn niet bekend.

1.2.2. De additie van het nucleofiel gevolgd door ringopeningsreactie

De additie van het nucleofiele agens levert wederom een anionisch σ -complex, dat nu verder reageert door opensplitsing van de ring onder vorming van een ketenverbinding.

1.2.2.a. Ringopening niet gevolgd door ringsluiting

Het al of niet sluiten van de ontstane open-ketenverbinding tot een ringverbinding hangt om te beginnen af van het gebruikte nucleofiel en van de aard van de groepen in de open-ketenverbinding. De secundaire base lithiumpiperidide in piperidine en ether zet zowel 2-broompyridine (1.13) als 4-broom-6-fenylpyrimidine (1.14) om tot een open-ketenverbinding: 1-cyaan-4-piperidino-buta-1,3-dieen (1.15)^{5a,c} resp. 2-aza-4-cyaan-3-fenyl-1-piperidino-buta-1,3-dieen (1.16)³⁶.



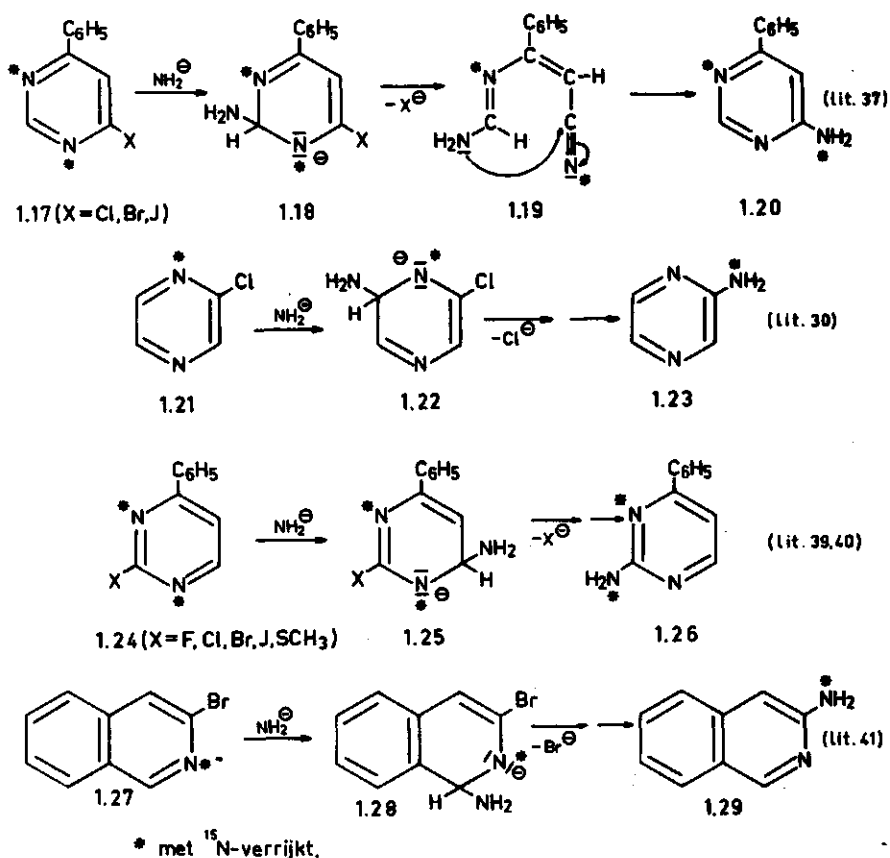
SCHEMA 1.2

Bij de reactie van (1.14) met kaliumamide in vloeibare ammoniak^{37a} of met lithiumisopropylamide in isopropylamine³⁸ sluit de intermediaire ketenverbinding zich snel (zie §1.2.2.b.).

1.2.2.b. Ringopening gevolgd door ringsluiting tot hetzelfde ring-systeem

De additie van het nucleofiel leidt tot een anionisch σ -adduct, dat een ringopeningsreactie ondergaat. De gevormde ketenverbinding sluit

zich tot een verbinding, die ook ontstaan zou zijn door een $S_N(AE)$ -substitutiëreactie met de uitgangsstof. Het mechanisme wordt aangeduid als Additie van het Nucleofiel, RingOpening en RingSluiting oftewel $S_N(ANRORS)$ -mechanisme. Het bewijs voor het optreden van dit mechanisme werd steeds verkregen door amineringen met ^{15}N -verrijkte substraten en een niet gelabeld stikstofhoudend nucleofiel uit te voeren. Treedt het $S_N(ANRORS)$ -mechanisme op, dan komt een met ^{15}N -verrijkt ringstikstofatoom in de exocyclische aminogroep van het produkt terecht. De in schema 1.3 vermelde reacties verlopen voor een redelijk tot zeer hoog percentage volgens het $S_N(ANRORS)$ -mechanisme. De vorming van het σ -adduct (1.25; $\text{X}=\text{SCH}_3$) kon zeer onlangs door een PMR-meting worden bewezen⁴⁰.



SCHEMA 1.3

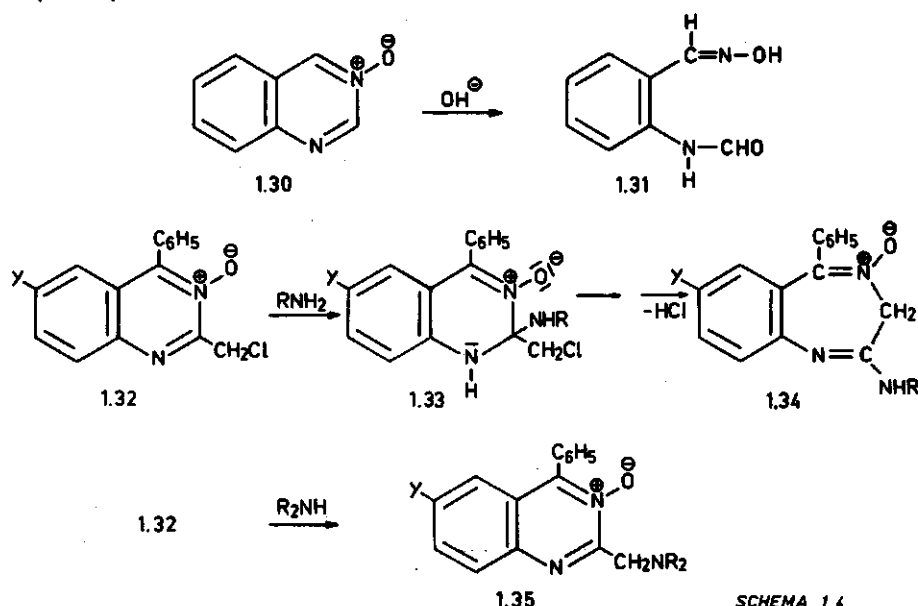
1.2.2.c. Ringopening gevolgd door ringsluiting tot een nieuw ring-systeem

Dit reactietype is gevonden bij zowel halogeenmono- als halogeen-diaza-aromaten. De eerste omzetting van dit type die werd gevonden, is de reactie van 2,6-dibroompyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak waarbij 4-amino-2-methylpyrimidine wordt gevormd^{42,26}. Het mechanisme van de reactie van 4-chloor-2-fenylpyrimidine met dezelfde base tot 2-fenyl-4-methyl-1,3,5-triazine werd door studies met ¹⁴C-gemerkte verbindingen vastgesteld en onlangs door het meten van het intermediaire anionische σ -complex m.b.v. PMR-spectroscopie bevestigd⁴³. Het mechanisme van de vorming van imidazool en 2-cyaanimidazool uit 2-chloorpyrazine in de aminering met kaliumamide in vloeibare ammoniak stelde men vast door experimenten met ¹⁴C- en ¹⁵N-gemerkt substraat⁴⁴.

1.2.3. De additie van het nucleofiel aan N-oxiden van halogeenpyrimidinen gevolgd door een ringtransformatie

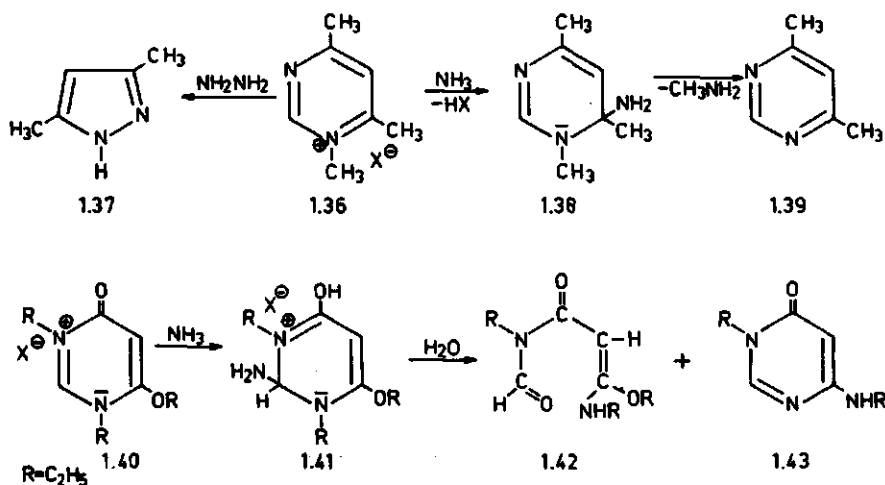
Eerst sinds kort zijn enige reacties van dit type bekend. Een goed aanknopingspunt vinden we in reacties van niet halogeenhoudende pyrimidine-N-oxiden en van N-alkylpyrimidiniumverbindingen. Door de kwaternisering van een ringstikstofatoom van de aza-aromaat tot een N-alkyl- of N-oxidegroep neemt de reactiviteit t.o.v. nucleofielen toe. In het algemeen slaagt men er nu in de reacties onder invloed van een zwakker nucleofiel te doen verlopen. Zo ondergaat chinazoline-3-oxide (1.30) een ringopeningsreactie onder invloed van natriumhydroxide in water⁴⁵ en treedt bij de reactie van 6-gesubstitueerde 2-chloormethyl-4-fenylchinazoline-3-oxiden (1.32) met een primair amine^{46ab,47} ringtransformatie op, waarbij in goede opbrengst via het σ -adduct (1.33) 7-gesubstitueerde 2-(alkylamino)-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepine-4-oxiden (1.34) ontstaan (zie schema 1.4). Bij reactie van (1.32) met een secundair amine treedt ook of uitsluitend een normale substitutie op

onder vorming van 6-gesubstitueerde 2-(dialkylamino)-4-fenylchinazoline-3-oxiden (1.35)^{46c,47}.



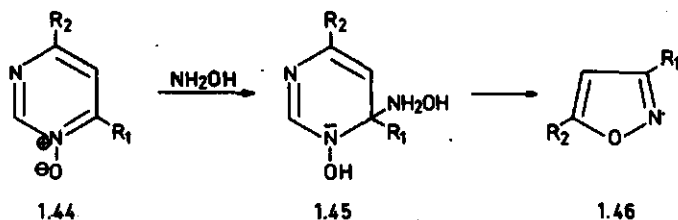
SCHEMA 1.4

De ringtransformatie treedt ook op wanneer (1.32) met natriumhydroxide in dioxaan of methanol bij kamertemperatuur behandeld wordt^{47,48}. De reacties van 1-methylpyrimidiniumjodide en van 1,4,6-trimethylpyrimidiniummethylsulfaat (1.36) met hydrazine bij 25-45°C leveren in hoge opbrengst pyrazool resp. 3,5-dimethylpyrazool (1.37)⁴⁹. Beide verbindingen ondergaan daarentegen met vloeibare ammoniak dealkylering; (1.36) bijvoorbeeld geeft 4,6-dimethylpyrimidine (1.39)⁵⁰. Met behulp van PMR-metingen kon de vorming van het σ -adduct (1.38) worden aangetoond. 1-Methyl-[1,3-¹⁵N]pyrimidiniummethylsulfaat levert na reactie met ammoniak [1-¹⁵N]pyrimidine op. Op grond van deze resultaten werd een S_N(ANRORS)-mechanisme voorgesteld⁵⁰ (zie schema 1.5). Een ringopening-ringsluitingsreactie treedt ook op bij de reactie van 1,3-diethyl-1,4-dihydro-6-ethoxy-4-oxopyrimidiniumtetrafluorboraat (1.40) met vloeibare ammoniak. Naast de ketenverbinding (1.42) wordt 3,4-dihydro-3-ethyl-6-ethylamino-4-oxopyrimidine (1.43) geïsoleerd. Het intermediaire σ -adduct (1.41) is bewezen door PMR-metingen⁵¹.



SCHEMA 1.5

De omzetting van 4,6-digesubstitueerde pyrimidine-1-oxiden (1.44) met hydroxylamine geeft 3,5-digesubstitueerde isoxazolen (1.46). Met behulp van 4,6-dimethyl- $[1(3)-^{15}\text{N}]$ pyrimidine-1-oxide werd vastgesteld, dat de N-O groep in (1.46) afkomstig is van het hydroxylamine⁵².



SCHEMA 1.6

1.3 Doel en opzet van het onderzoek

Als we nu ten dele ter aanvulling van het voorgaande in grote lijnen de reactietypen inventariseren die bij de reacties van halogeenpyridinen en van 2- en 4-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak optreden, dan valt het volgende op. Bij de eerstgenoemde substraten spelen verschillende $\text{S}_{\text{N}}(\text{EA})$ -mechanismen een belangrijke rol naast het $\text{S}_{\text{N}}(\text{AE})$ - en het $\text{S}_{\text{N}}(\text{AE})_{\text{a}}$ -mechanisme, terwijl ringopeningsreacties in min-

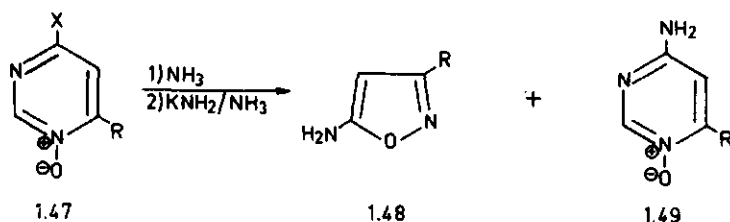
dere mate voorkomen. De reacties van 2- en 4-halogeencyrimidinen verlopen eerder volgens een ringopeningsreactie (b.v. $S_N(\text{ANRORS})$) dan volgens een $S_N(\text{EA})$ -, $S_N(\text{AE})$ - of $S_N(\text{AE}_a)$ -mechanisme.

Tot dusverre is in beperkte mate aandacht geschonken aan de omzettingen die N-oxiden van halogeencyaza-aromaten ondergaan. De inwerking van basen op enkele halogeencypyridine-1-oxiden is onderzocht en voor de optredende omzettingen zijn mechanismen voorgesteld. Over de reacties van halogeencypyrimidine-1-oxiden is weinig of geen onderzoek verricht.

Het leek ons nu van belang de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op halogeencypyridine-1-oxiden nader te onderzoeken, teneinde de gestelde hypothesen over het reactieverloop te verifiëren en de kennis van het effect van substituenten op de amineringen uit te breiden. Daartoe lieten wij voornamelijk 3-broompyridine-1-oxide, enkele op 6 gesubstitueerde derivaten van deze stof en 3-broomchinoline-1-oxide in media van verschillende samenstelling reageren en werden de resultaten met vroeger verkregen uitkomsten in verband gebracht (zie Hoofdstuk 2).

Door hetgeen bekend is over de reactiviteit van 4-halogeencypyridine-1-oxiden en 4-halogeency-6-fenylpyrimidinen werd onze interesse gewekt voor het gedrag van op 6 gesubstitueerde 4-halogeencypyrimidine-1-oxiden (1.47; $X=\text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$) in basisch milieu. Gebleken is dat de verbindingen (1.47; $X=\text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$) met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak zowel aminering tot de overeenkomstige 4-aminoverbindingen (1.49) als ringcontractie tot 5-aminoisoxazolen (1.48) geven.

Daar weinig bekend is over de synthese van de 4-halogeencypyrimidine-1-oxiden wordt in Hoofdstuk 3 aandacht besteed aan de bereiding van deze verbindingen. Daarbij wordt bovendien de structuuropheldering beschreven van de bij de oxidatie van op 4 en 6 gesubstitueerde pyrimidinen gevonden N-oxiden. In Hoofdstuk 4 wordt behandeld volgens welk mechanisme de amino-dechlorering van 4-chloorpyrimidine-1-oxiden (1.47; $X=\text{Cl}$) met kaliumamide in vloeibare ammoniak en in vloeibare ammoniak zonder kaliumamide verloopt.



SCHEMA 17

In Hoofdstuk 5 wordt beschreven volgens welk mechanisme de ringcontractie verloopt, die de pyrimidine-1-oxiden (1.47; X=Cl, OC₆H₅ en R=CH₃) in beide media ondergaan.

De invloed van het vertrekkend karakter van de verschillende substituenten aan het C₄-aatom (1.47; X=Cl, Br, J, OC₆H₅, SC₆H₅ en N⁺(CH₃)₃) op de competitie tussen de aminering en de ringcontractie komt aan de orde in Hoofdstuk 6.

Literatuur

1. a) H.J.den Hertog en H.C.van der Plas, *Chemistry of Acetylenes*, Ed. H.G.Viehe, Marcel Dekker, New York (1969);
b) H.J.den Hertog en H.C.van der Plas, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. A.R.Katritzky, Deel IV, blz. 126, Academic Press, New York (1965);
c) Th.Kauffmann, *Angew.Chem. Int.Ed.* **4**, 543 (1965);
d) Th.Kauffmann, *Angew.Chem. Int.Ed.* **10**, 20 (1971).
2. H.C.van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Academic Press, New York (1973).
3. a) H.Boer en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* **1969**, 1943;
b) H.Boer, Proefschrift, Wageningen (1973); verschenen als Mededelingen Landbouwhogeschool 73-14.
4. P.Vrijhof, Proefschrift, Wageningen (1974); verschenen als Mededelingen Landbouwhogeschool 74-3.
5. a) H.N.M.van der Lans en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* **1971**, 1875;
b) H.N.M.van der Lans en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* **1973**, 1887;
c) H.N.M.van der Lans, Proefschrift, Leiden (1973).
6. H.C.van der Plas, P.Smit en A.Koudijs, *Tetrahedron Letters* **1968**, 9.
7. J.P.Geerts, C.A.H.Rasmussen, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* **93**, 231 (1974).

8. R.J.Martens en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* 1964, 3207.
9. H.J.den Hertog en D.J.Buurman, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 92, 304 (1973).
10. A.R.Katritzky en J.M.Lagowski, *Chemistry of Heterocyclic N-oxides*, Ed. A.T.Blomquist, blz. 4-12, Academic Press, New York (1971).
11. J.A.Zoltewicz, G.Grahe en C.L.Smith, *J.Amer.Chem.Soc.* 91, 5501 (1969).
12. I.F.Tupitsyn, N.N.Zatsepina, A.V.Kirova en Yu.M.Kapustin, *Reakts.Sposobnost Org.Soedin.* 5, 601 (1968) (*Org.Reactivity*); *Chem.Abstr.* 70, 76940x (1969).
13. I.F.Tupitsyn, N.N.Zatsepina, Yu.M.Kapustin en A.V.Kirova, *Reakts.Sposobnost Org.Soedin.* 5, 613 (1968) (*Org.Reactivity*); *Chem.Abstr.* 70, 76941y (1969).
14. J.A.Zoltewicz en G.M.Kauffmann, *J.Org.Chem.* 34, 1405 (1969).
15. N.N.Zatsepina, I.F.Tupitsyn, A.V.Kirova en A.I.Belyashova, *Reakts.Sposobnost Org.Soedin.* 6, 257 (1969); *Org.Reactivity* 1969, 109.
16. S.A.Krueger en W.W.Paudler, *J.Org.Chem.* 37, 4188 (1972).
17. J.A.Zoltewicz en C.L.Smith, *J.Amer.Chem.Soc.* 88, 4766 (1966).
18. J.A.Zoltewicz en G.M.Kauffmann, *Tetrahedron Letters* 1967, 337.
19. R.A.Abramovitch, G.M.Singer en A.R.Vinutha, *J.Chem.Soc. Chem.Comm.* 1967, 55.
20. a) R.J.Martens en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 83, 621 (1964);
b) R.J.Martens en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 86, 655 (1967).
21. T.Kato, T.Niitsuma en N.Kusaka, *J.Pharm.Soc. Japan* 84, 432 (1964); *Chem.Abstr.* 61, 4171d (1964).
22. W.Adam, A.Grimison en R.Hoffmann, *J.Amer.Chem.Soc.* 91, 2590 (1969).
23. T.Kato en T.Niitsuma, *Chem.Pharm.Bull.* 13, 963 (1965).
24. Voorlopige resultaten o.g.v. PMR-gegevens (H.C.van der Plas en M.C.Vollering).
25. W.A.Roelfsema en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* 1967, 5089.
26. a) H.J.den Hertog, R.J.Martens, H.C.van der Plas en J.Bon, *Tetrahedron Letters* 1966, 4325;
b) J.W.Streef en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 88, 1391 (1969);
c) J.W.Streef en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* 1968, 5945;
d) D.E.Klinge, H.C.van der Plas, G.Geurtsen en A.Koudijs, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 236 (1974).
27. H.W.van Meeteren, H.C.van der Plas en D.A.de Bie, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 88, 728 (1969).
28. J.Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Ed. C.Eaborn en N.B.Chapman, Elsevier Publ.Co., Amsterdam (1968).
29. H.J.den Hertog, H.Boer, J.W.Streef, F.C.A.Vekemans en W.J.van Zoest, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 195 (1974).
30. P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.J.Verbeek, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 91, 949 (1972).
31. W.J.van Zoest en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 166 (1974).
32. Referentie 10, blz. 393 e.v..
33. A.R.Katritzky, J.A.T.Beard en N.A.Coats, *J.Chem.Soc.* 1959, 3680.
34. J.G.Murray en C.R.Hauser, *J.Org.Chem.* 19, 2008 (1954).
35. G.M.Sanders, M.van Dijk en H.J.den Hertog, *Tetrahedron Letters* 1972, 4717.

36. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 89, 129 (1970).
37. a) J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 90, 1239 (1971).
b) J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1414 (1972).
38. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 711 (1973).
39. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).
40. A.P.Kroon, H.C.van der Plas en G.van Garderen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, (1974).
41. G.M.Sanders, M.van Dijk en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 198 (1974).
42. H.J.den Hertog, H.C.van der Plas, M.J.Pieterse en J.W.Streef, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 84, 1569 (1965).
43. J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 1232 (1973) en referenties 3 t/m 6 van deze publikatie.
44. a) P.J.Lont, H.C.van der Plas en E.Bosma, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1352 (1972);
b) P.J.Lont en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 311 (1973).
45. T.Higashino, Chem.Pharm.Bull. 9, 635 (1961).
46. a) L.H.Sternbach en E.Reeder, J.Org.Chem. 26, 1111 (1961);
b) T.Takacsik, P.Kosztin, V.Popa en E.Mathe, Chem.Abstr. 69, 106759 (1968);
c) J.L.Spencer en Eli:Lilly, Chem.Abstr. 71, 91549 (1969).
47. Zie verder ook H.C.van der Plas, Ring Transformations of Heterocycles, Deel 2, blz. 141-4, Academic Press, New York (1973).
48. a) L.H.Sternbach en E.Reeder, J.Org.Chem. 26, 4936 (1961);
b) S.C.Bell, T.Sulkowski, G.Gochman en S.J.Childness, J.Org.Chem. 27, 562 (1962).
49. H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 87, 1065 (1968).
50. E.A.Oostveen, H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 114 (1974).
51. E.A.Oostveen en H.C.van der Plas, nog niet gepubliceerde resultaten.
52. H.C.van der Plas, M.C.Vollering, H.Jongejan en B.Zuurdeeg, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 225 (1974).

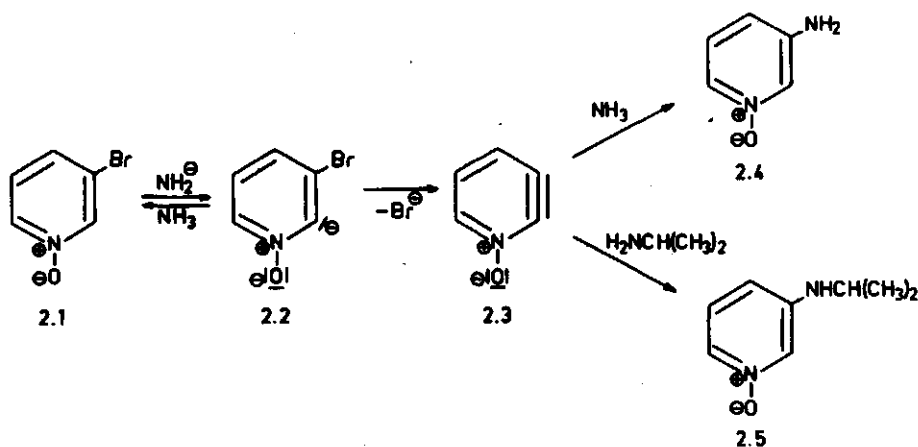
HOOFDSTUK 2

AMINERING VAN 3-BROOMPYRIDINE-1-OXIDE, VAN DERIVATEN DAARVAN EN VAN 3-BROOMCHINOLINE-1-OXIDE MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK

In Hoofdstuk 1 is een overzicht gegeven van tot dusverre verkregen resultaten van de reacties van halogeenpyridine-1-oxiden en gesubstitueerde halogeenpyridine-1-oxiden met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Aangenomen wordt dat 2- en 4-halogeenpyridine-1-oxiden voornamelijk volgens een $S_N(AE)$ -proces, maar 3-halogeenpyridine-1-oxiden volgens een $S_N(EA)$ -mechanisme in de overeenkomstige aminopyridine-1-oxiden omgezet worden. De omzetting van 3-broompyridine-1-oxide (2.1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werd verklaard door het 2,3-didehydropyridine-1-oxide (2.3) als intermediair aan te nemen¹. De producten 2- en 3-aminopyridine-1-oxide zouden uit (2.1) ontstaan door de additie van het amide-ion of ammoniak aan (2.3). De additie van het amide-ion aan de extra binding in didehydrobenzeen verloopt sneller, maar minder selectief dan die van ammoniak². Dat uit 3-broompyridine-1-oxide (2.1) voornamelijk 3-aminopyridine-1-oxide (2.4) gevormd wordt is in overeenstemming met het richtend effect van de N-oxidegroep op het verloop van de additie aan 2,3-didehydropyridine-1-oxide (2.3).

Teneinde meer gegevens te verkrijgen over het al dan niet optreden van het voorgestelde mechanisme via het intermediair (2.3) werden nu reacties uitgevoerd van 3-broompyridine-1-oxide (2.1) met kaliumamide in mengsels van vloeibare ammoniak en isopropylamine. Het isopropylamine kan de intermediair gevormde didehydroverbinding afvangen onder vorming van (isopropylamino)pyridine-1-oxiden. Gesteld kan worden dat de hoeveelheid in het medium aanwezige kaliumisopropylamide, gevormd volgens de reversibele reactie tussen kaliumamide en isopropylamine, te verwaarlozen is. Er werd gevonden dat (2.1) met kaliumamide in een

mengsel van vloeibare ammoniak en isopropylamine reageert onder vorming van een mengsel van 3-amino- (2.4) en 3-(isopropylamino)pyridine-1-oxide (2.5)³. De verhouding waarin (2.4) en (2.5) ontstaan, is afhankelijk van de gebruikte hoeveelheden vloeibare ammoniak en isopropylamine. De aminering is onder andere uitgevoerd met 2,5 mmol 3-broompyridine-1-oxide (2.1) in een oplossing van 10 mmol kaliumamide in een mengsel van 62,5 ml vloeibare ammoniak en 125 ml isopropylamine. De opbrengsten aan (2.4) en (2.5) bedragen resp. 55% en 25%. Wordt de reactie uitgevoerd in een mengsel van gelijke volumina van vloeibare ammoniak en isopropylamine dan vormt zich uit (2.1) vijfmaal zoveel (2.4) als (2.5).



SCHEMA 2.1

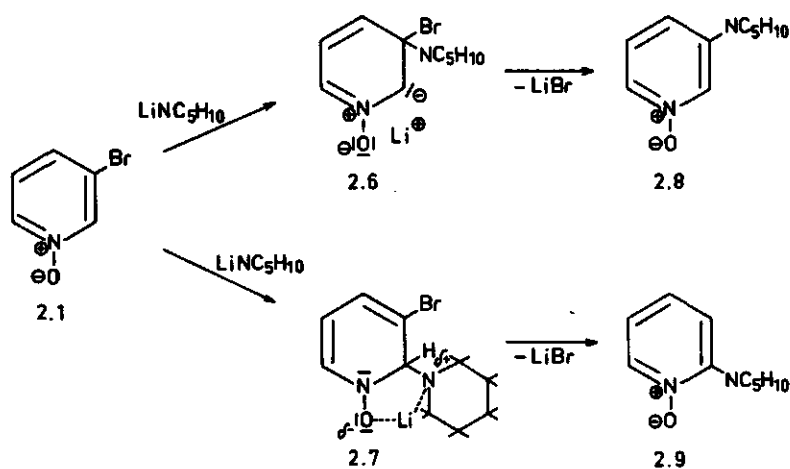
De vorming van 3-amino- (2.4) en 3-(isopropylamino)pyridine-1-oxide (2.5) stellen wij ons voor zoals in schema 2.1 is aangegeven. De sterke base kaliumamide onttrekt een proton aan het C_2 -aatom van 3-broompyridine-1-oxide (2.1) (zie Hoofdstuk 1), waarna het bromide-ion uittreedt onder vorming van het 2,3-didehydropyridine-1-oxide (2.3). De additie van het amide-ion of ammoniak aan (2.3) levert 3-aminopyridine-1-oxide

(2.4), terwijl de additie van isopropylamine resulteert in 3-(isopropylamino)pyridine-1-oxide (2.5). De rol van het isopropylamine beperkt zich tot het afvangen van (2.3) zoals blijkt uit het feit dat (2.1) uit een mengsel van vloeibare ammoniak en isopropylamine onveranderd wordt teruggewonnen³. Het voorgestelde $S_N(EA)$ -mechanisme voor de omzetting van (2.1) in (2.4) en die van (2.1) in (2.5) wordt verder gesteund door de volgende gegevens. (i) Gezien het verschil in gedrag van fluor en broom in geactiveerde aromaten bij directe nucleofiele substituties⁴ zou men verwachten dat 3-fluorpyridine-1-oxide met kaliumamide in vloeibare ammoniak sneller dan de broomverbinding (2.1) volgens het $S_N(AE)$ -proces in 3-aminopyridine-1-oxide (2.4) zou worden omgezet. Nu gevonden is dat 3-fluorpyridine-1-oxide bij behandeling met kaliumamide in vloeibare ammoniak in het geheel niet reageert^{1a}, is het onwaarschijnlijk dat (2.1) in dit medium volgens een $S_N(AE)$ -mechanisme in (2.4) overgaat. Het $S_N(AE)$ -mechanisme kan dus worden verworpen. (ii) De resultaten van de hierboven beschreven, door ons uitgevoerde experimenten vormen een nieuwe aanwijzing voor het optreden van een $S_N(EA)$ -mechanisme via (2.3). Een andere aanwijzing voor een dergelijk mechanisme zou de vorming van de 2-aminopyridine-1-oxiden zijn. Dat 2-amino en 2-(isopropylamino)pyridine-1-oxide in belangrijke hoeveelheden zullen ontstaan, is echter niet waarschijnlijk, omdat het richtend effect van de N-oxidegroep de additie van het amide-ion of ammoniak aan de extra binding in (2.3) sterk naar de 3-plaats richt. Het is bovendien niet met zekerheid uit te maken of er op de 2-plaats gesubstitueerde pyridine-1-oxiden ontstaan, daar gebleken is dat zowel 2-amino- als 2-(isopropylamino)pyridine-1-oxide in kaliumamide/vloeibare ammoniak niet stabiel zijn⁵.

Wij hebben ook oriënterende proeven gedaan over de aminering van 3-broompyridine-1-oxide (2.1) met lithiumpiperidide in piperidine. Hierbij is met een ruime overmaat piperidine gewerkt om zo de afvang-

kans van het mogelijk gevormde intermediair (2.3) te vergroten. Als produkten van deze aminering van (2.1) konden zowel 2- als 3-piperidinopyridine-1-oxide (2.9) en (2.8) geïsoleerd worden. Dit vormt een tegenstelling met de resultaten van de reactie van 3-chloorpyridine-1-oxide met piperidine in benzeen, waarbij voornamelijk 3- maar ook 4-piperidinopyridine-1-oxide ontstaat⁶. Dat er een verschil in het verloop van de beide amineringen optreedt, is niet zo verwonderlijk, omdat men afgezien van een ander reagens start met 3-chloor- i.p.v. 3-broompyridine-1-oxide als substraat¹¹.

In de vorming van (2.8) en (2.9) zou men weer een bevestiging voor het optreden van (2.3) als intermediair kunnen zien. Men moet echter met deze interpretatie voorzichtig zijn, omdat lithiumpiperidide en piperidine door de grotere nucleofiliciteit meer geneigd zijn tot normale en abnormale $S_N(AE)$ -reacties⁷. Er moet dan ook naast het optreden van het mechanisme zoals aangegeven is in schema 2.1, rekening gehouden worden met een combinatie van twee nucleofiele substitutiereacties zoals in schema 2.2 is weergegeven. De vorming van 3-piperidinopyridine-1-oxide (2.8) willen wij dan ook verklaren door i) additie van piperidine aan

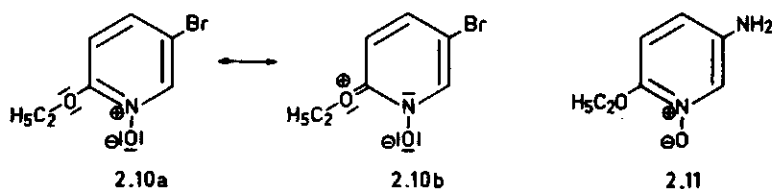


SCHEMA 2.2

(2.3) en ii) directe vervanging van het broomatoom via het anionisch σ -complex (2.6). Evenzo is de vorming van 2-piperidinopyridine-1-oxide (2.9) te verklaren door i) een aanval van lithiumpiperidide op de geactiveerde 2-positie en afsplitsing van LiBr en ii) additie van piperidine aan (2.3). De additie van lithiumpiperidide aan het C_2 -aatom van (2.1) leidende tot het σ -complex (2.7), wordt bevorderd door de interne solvatatie die in (2.7) optreedt⁸.

In Hoofdstuk 1 is vroeger werk over het effect van de invoering van substituenten op de 4-en 5-plaats van 3-halogeenvpyridine-1-oxiden op het optreden van de $S_N(EA)$ -reactiemechanismen beschreven. In verband hiermee was het interessant het gedrag van 6-gesubstitueerde 3-halogeenvpyridine-1-oxiden te onderzoeken. De aanwezigheid van een ethoxy- of methylgroep op de 6-plaats kan zowel invloed hebben op het reactiemechanisme van de aminering als ook de stabiliteit van het te vormen overeenkomstige 2-aminopyridine-1-oxide vergroten. Dit laatste zou het trekken van conclusies kunnen vergemakkelijken.

De aminering van 3-broom-6-ethoxypyridine-1-oxide (2.10) (2 mmol) in 80 ml van een 0,10 N oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak levert ruim 70% 3-amino-6-ethoxypyridine-1-oxide (2.11) maar geen 2-amino-6-ethoxypyridine-1-oxide op. Het mechanisme van de vorming van (2.11) uit (2.10) zal hetzelfde zijn als het mechanisme van de omzetting van (2.1) in (2.4) (zie schema 2.1). De tijd waarin (2.10) met kaliumamide in vloeibare ammoniak volledig wordt omgezet is 20 min., terwijl dit bij (2.1) het geval is in 4 min.. De verminderde reactiviteit van



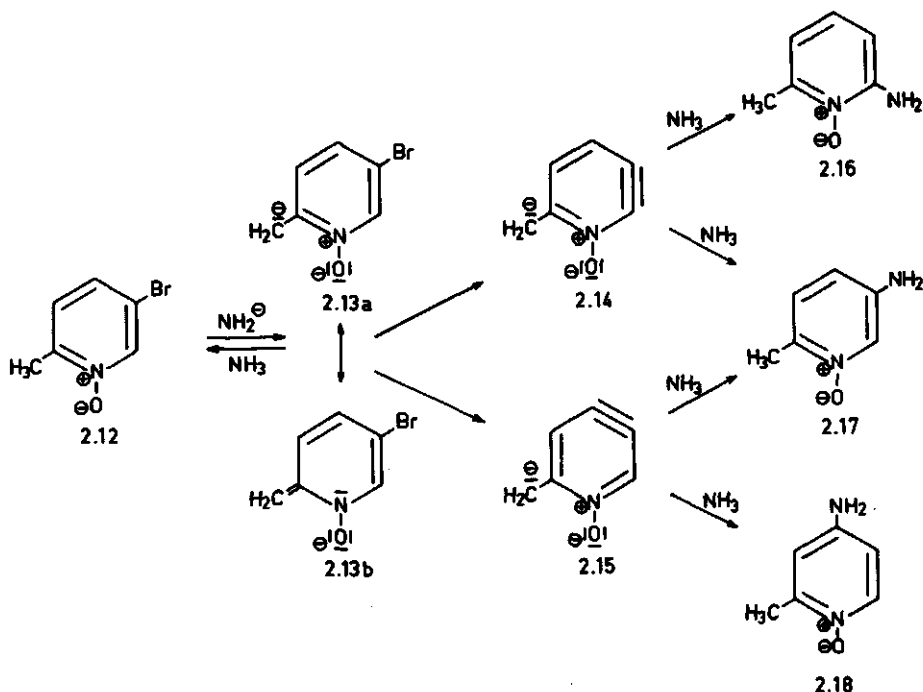
SCHEMA 2.3

(2.10) t.o.v. (2.1) is wellicht te verklaren door een interactie tussen de ethoxygroep aan het C₆-atoom en de N-oxidegroep op positie 1 aan te nemen⁹ (zie schema 2.3). Daar de ethoxygroep in het 2,3-didehydro-6-ethoxypyridine-1-oxide op grote afstand van de extra binding aan de ring gebonden is, zal de ethoxygroep geen invloed hebben op de plaats van de additie aan dit intermediair⁹.

De aanwezigheid van een methylgroep op de 6-positie in 3-broompyridine-1-oxide (2.1) verandert wel het reactiepatroon. De aminering van 3-broom-6-methylpyridine-1-oxide (2.12) (2 mmol) in 80 ml van een 0,10 N oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak levert een mengsel van drie isomere aminomethylpyridine-1-oxiden op, nl. 4-amino-2-methyl- (2.18), 3-amino-6-methyl- (2.17) en 2-amino-6-methylpyridine-1-oxide (2.16) (opbrengsten resp. 35-40%, 7-10% en 2-5%). In het sterk basische milieu (KNH₂/NH₃) kan behalve van een ringkoolstofatoom een proton onttrokken worden aan de methylgroep¹⁰. Er is nu een versterkte interactie tussen de CH₂[⊖]-groep en de N-oxidegroep (2.13a) ↔ (2.13b)¹¹. Deze interactie zal van meer betekenis zijn dan die tussen de ethoxy- en de N-oxidegroep in (2.10). In dit verband willen we wijzen op de verminderde reactiviteit t.a.v. een directe nucleofiele substitutie aan het C₄-atoom in 2,6-dimethylpyridine-1-oxiden t.o.v. pyridine-1-oxiden^{12,13}. De reactietijd voor een volledige omzetting van (2.12) met kaliumamide in vloeibare ammoniak is 20 min. (verg. (2.1): 4 min.). De activering die uitgaat van de N-oxidegroep, wordt kennelijk verminderd door de aanwezigheid van de methylgroep aan het C₆-atoom.

De vorming van 2-amino- (2.16) en 3-amino-6-methylpyridine-1-oxide (2.17) zal analoog verlopen aan die van 3-aminopyridine-1-oxide uit (2.1) via het 2,3-didehydropyridine-1-oxide (2.3), dus volgens het S_N(EA)-mechanisme via het 2,3-didehydro-6-methylpyridine-1-oxide (2.14). Opmerkelijk is dat de additie van het amide-ion of ammoniak aan (2.14) ook leidt tot de vorming van (2.16). Dit valt te verklaren doordat de

interactie van de CH_3 - c.q. CH_2^\ominus -groep met de N-oxidegroep het richtend effect van de N-oxidefunctie op de additie aan de extra binding tussen



SCHEMA 2.4

de koolstofatomen 2 en 3 in (2.14) vermindert. Door het ontbreken van waterstof op de 6-positie zou eveneens een grotere stabiliteit van (2.16) t.o.v. 2-aminopyridine-1-oxide een rol kunnen spelen¹⁴. De vorming van 4-amino-2-methylpyridine-1-oxide (2.18) maar ook die van (2.17) is te verklaren door aan te nemen dat de sterke base kaliumamide aan het ion (2.13) een proton onttrekt van het C_4 -aatom, gevolgd door een snelle afsplitsing van het bromide-ion resulterend in het 3,4-didehydro-6-methylpyridine-1-oxide (2.15). De additie van het amide-ion of ammoniak levert (2.17) en (2.18), waarbij het richteffect van de N-oxidegroep de voorkeur voor de additie aan het C_4 -aatom in (2.15) verklaart (zie schema 2.4). Zeer recent zijn resultaten van de reactie van 3-chloor-

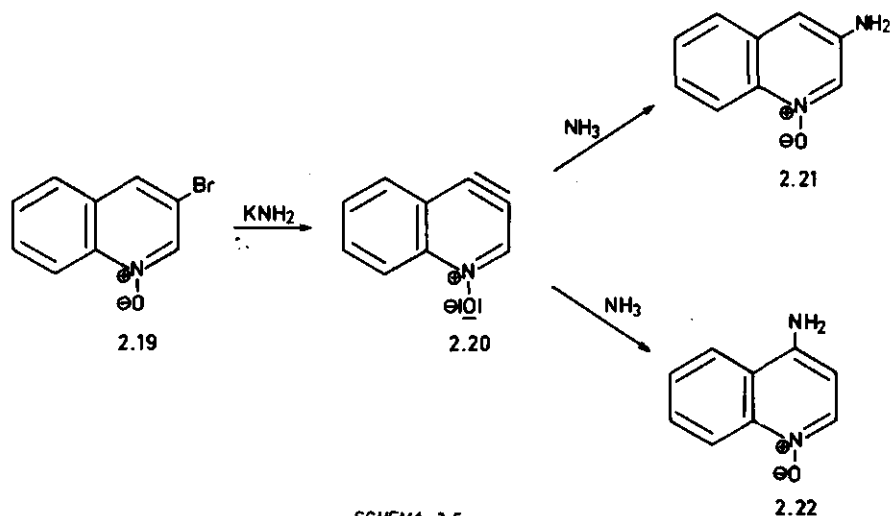
6-methylpyridine-1-oxide met dezelfde base gepubliceerd, die onze hypothese ondersteunen¹⁵. De aminering van 3-chloor-6-methylpyridine-1-oxide levert 3-amino- (2.17) en 4-amino-6-methylpyridine-1-oxide (2.18) maar geen 2-amino-6-methylpyridine-1-oxide (2.16). Dat Kato e.a.¹⁵ geen (2.16) isoleren, is te verklaren doordat (2.16) langer in het kaliumamide-milieu verblijft (60 i.p.v. 20 min.)¹⁴. Bovendien kan het reactieverloop beïnvloed worden door het feit dat chloor minder snel dan broom uit de beide carbanionen, voorlopers van (2.14) en (2.15), als anion afsplitst¹¹.

We hebben gezien dat de aminering van (2.12) wel via een 3,4-didehydropyridine-1-oxide (2.15), die van (2.1) niet via een 3,4-didehydropyridine-1-oxide plaatsvindt. Dit kunnen we begrijpen als we kijken naar de H/D-uitwisselingsexperimenten. De verhouding van de H/D-uitwisselingssnelheden van de H-atomen aan het C₂- en het C₄-atoom (K_2/K_4) in (2.12) is 10^5 , terwijl K_2/K_4 in (2.1) op 10^6 geschat kan worden. Bovendien moet men in beschouwing nemen dat er ook protonabstractie vanuit het anion (2.13) kan plaatsvinden. Om te komen tot het uitsluiten van S_N(AE_a)-mechanismen bij de aminering van (2.12) zouden ook hier experimenten met een derde stof noodzakelijk zijn.

Nu de invoering van een ethoxygroep op de 6-plaats in 3-broompyridine-1-oxide (2.1) het reactiepatroon van de aminering nauwelijks verandert t.o.v. dat van (2.1), terwijl het aanbrengen van een methylgroep op de 6-plaats in (2.1) wel degelijk in de aminering een ander reactiepatroon te zien geeft, waren we geïnteresseerd in het gedrag van 3-broomchinoline-1-oxide (2.19). Uit het reactiemengsel van de aminering van dit substraat met kaliumamide in vloeibare ammoniak werden 3- en 4-aminochinoline-1-oxide (2.21) en (2.22) geïsoleerd. De aanwezigheid van 2-aminochinoline-1-oxide kon niet aangetoond worden³.

De vorming van 3- en 4-aminochinoline-1-oxide (2.21) en (2.22) stellen we ons voor te verlopen analoog aan de vorming van 3- en 4-amino-

6-methylpyridine-1-oxide, (2.17) en (2.18), uit 3-broom-6-methylpyridine-1-oxide (2.12) (zie schema 2.5). De sterke base kaliumamide

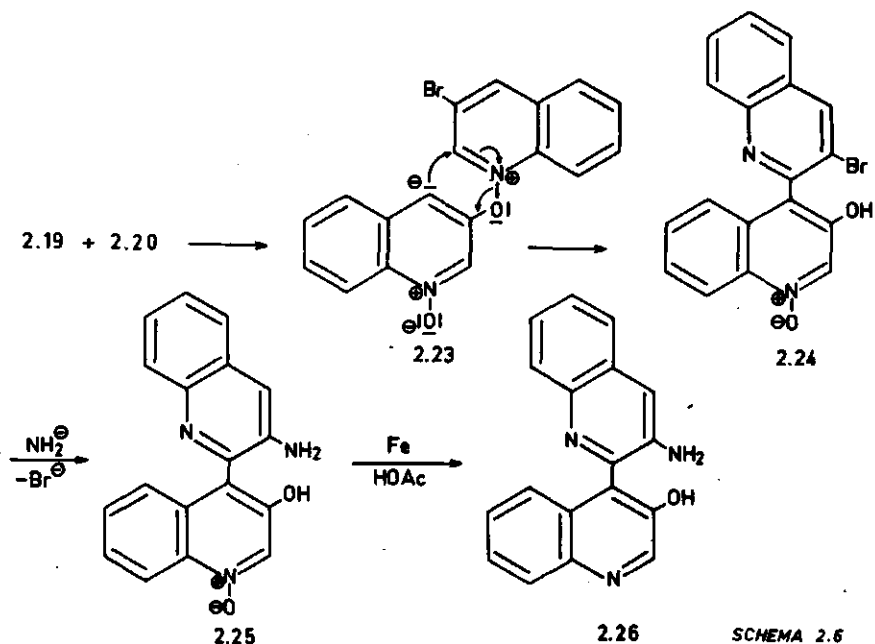


SCHEMA 2.5

onttrekt een proton van het C_4 -atoom in (2.19), waarna door het verlies van het bromide-ion het 3,4-didehydrochinoline-1-oxide (2.20) ontstaat. De additie van amide-ion of ammoniak aan (2.20) leidt tot (2.21) en (2.22). (2.21) kan ook gevormd worden via het 2,3-didehydrochinoline-1-oxide. Deze mogelijkheid valt niet uit te sluiten hoewel ook hier geen 2-aminoverbinding geïsoleerd kon worden. We kunnen het reactiepatroon d.w.z. de voorkeur voor het $\text{S}_{\text{N}}(\text{EA})$ -mechanisme via (2.20), begrijpen als we kijken naar de resultaten van H/D-uitwisselingsexperimenten. De verhouding van de snelheidsconstanten van de H/D-uitwisseling van de H-atomen aan het C_2 - en het C_4 -atoom (K_2/K_4) in (2.19) is 370, terwijl die in (2.1) op 10^6 geschat kan worden.

Behalve 3- en 4-aminochinoline-1-oxide, (2.21) en (2.22), kon ook een onbekende stof ($M=287$) geïsoleerd worden. Op grond van de spectrale gegevens werd vastgesteld, dat de stof 3-hydroxy-4-[3-amino-2-chinoly]chinoline (2.26) is. Voor het structuurbewijs verwijzen wij naar de publikatie over 3-broompyridine-1-oxide en derivaten daarvan³.

(2.26) ontstaat zeer waarschijnlijk uit (2.25) tijdens de reductie, die opgenomen is in de opwerkprocedure (zie schema 2.6). De vorming van het bichinoline (2.25) stellen we ons als volgt voor. Door de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak wordt (2.19) omgezet in (2.20) door afsplitsing van HBr. Vervolgens wordt het gevormde intermediair (2.20) afgevangen door een tweede molecule 3-broomchinoline-1-oxide (2.19).



De koppeling tussen (2.19) en (2.20) wordt ingeleid door een aanval van het zuurstofatoom van de N-oxidegroep op het C_3 -atoom in (2.20) (zie schema 2.6).

Dit mechanisme is zowel sterk verwant aan het mechanisme van de reactie van acridine-10-oxide met 1,2-didehydrobenzeen¹⁶ als aan het zeer recent voorgestelde mechanisme voor de koppeling tussen 3,5-dimethylpyridine-1-oxide en 1,2-didehydrobenzeen¹⁷. De eerste stap van laatstgenoemde reactie is de vorming van een uit drie ringen bestaand tussenproduct, waarvan de derde ring gevormd wordt door het (O-N-C₂)-fragment van het 3,5-dimethylpyridine-1-oxide en de C-atomen 1 en 2 van het 1,2-didehydrobenzeen. Dit tussenproduct kan waarschijnlijk op drie manieren omleggen tot 2-(o-hydroxyfenylyl)pyridine¹⁷

Dat er nog andere bichinolinen, isomeren van (2.25), ontstaan bij de aminering van 3-broomchinoline-1-oxide (2.19), kan niet geheel uitgesloten worden. Uit het ingewikkelde reactiemengsel kon naast (2.25) echter geen 4-hydroxy-3-[3-amino-2-chinolyl]chinoline geïsoleerd worden.

Als we tot slot de aminering van 3-broomchinoline-1-oxide (2.19) vergelijken met die van 3-broompyridine-1-oxide (2.1), dan zien we behalve een verschil in reactieverloop ((2.1) alleen via (2.3) en (2.19) via 3,4- en mogelijk ook via 2,3-didehydrochinoline-1-oxide) dat (2.20) wel met (2.19) maar (2.3) niet met (2.1) koppelt. Kennelijk verloopt de koppeling van (2.19) met het 3,4-didehydrochinoline-1-oxide (2.20) relatief gemakkelijker waardoor deze koppeling ondanks de lage concentratie aan (2.19) toch kan concurreren met de aminering. Daarentegen zal het afvangen van een 2,3-didehydroverbinding door amide-ion of ammoniak efficiënt moeten zijn, waardoor koppeling met een tweede substraatmolecule niet optreedt. Op dit moment is er nog geen geheel bevredigende verklaring voor dit verschil gevonden.

Literatuur

1. a) R.J.Martens en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 83, 621 (1964);
b) R.J.Martens en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 86, 655 (1967);
c) R.J.Martens, Proefschrift, Leiden (1966).
2. J.F.Bunnett en J.K.Kim, J.Amer.Chem.Soc. 95, 2254 (1973).
3. R.Peereboom en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 281 (1974).
4. a) J.Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Hfstk. 5, Ed.C.Eaborn en N.B. Chapman, Elsevier Publ. Co., Amsterdam (1968);
b) M.Bellas and H.Suschitzky, J.Chem.Soc. 1963, 4007.
5. 2-Aminopyridine-1-oxide kon voor slechts 20% teruggewonnen worden na behandeling met KNH_2 /vloeibare NH_3 gedurende 15 sec en 2-(diethylamino)pyridine-1-oxide werd voor 15% teruggewonnen na reactie met KNH_2 /vloeibare NH_3 gedurende 4 min..
6. Th.Kauffmann en R.Wirthwein, Angew.Chem. 76, 993 (1964); Angew.Chem. Intern. Ed. 3, 806 (1964).
7. a) H.N.M.van der Lans en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters 1971, 1875;
b) H.N.M.van der Lans en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters 1973, 1887;
c) H.N.M.van der Lans, Proefschrift, Leiden (1973).

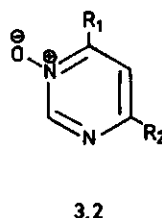
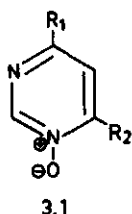
8. C.Coppens, F.Declerck, C.Gillet en J.Nasielski, Bull.Soc.Chim. Belg. 70, 480 (1961).
9. H.Boer, Proefschrift, Mededelingen Landbouwhogeschool 73-14 (1973).
10. N.N.Zatsepina, I.F.Tupitsyn, A.V.Kirova en A.I.Belyashova, Reakts.Sposobnost Organ.Soedin. 6, 257 (1969); Organic Reactivity 1969, 109.
11. Zie ook L.van der Does en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1403 (1972).
12. T.Kato, H.Hayashi en T.Anzai, Chem.Pharm.Bull. 15, 1343 (1967).
13. R.F.Evans en H.C.Brown, J.Org.Chem. 27, 1665 (1962).
14. 2-Amino-6-methylpyridine-1-oxide kon voor 15% teruggewonnen worden na behandeling met KNH_2 /vloeibare NH_3 gedurende 4 min., terwijl 2-aminopyridine-1-oxide in hetzelfde milieu in 4 min. geheel ontleedt
15. T.Kato en T.Niitsuma, Heterocycles 1, 233 (1973).
16. G.Wittig en G.Steinhoff, Liebigs Ann.Chem. 676, 21 (1964).
17. R.A.Abramovitch en I.Shinkai, J.Amer.Chem.Soc. 96, 5265 (1974).

HOOFDSTUK 3

SYNTHESE EN STRUCTUURBEPALING VAN OP DE 4- EN 6-PLAATS GESUBSTITUEERDE PYRIMIDINE-N-OXIDEN

De bereiding van pyrimidine-N-oxiden vindt gewoonlijk plaats door oxidatie van de pyrimidinen met een oplossing van 30% H_2O_2 in azijnzuur (perazijnzuur) of met perftaalzuur in ether¹. Is er echter een alkoxygroep^{2,3} of een halogeenatoom⁴ in het te oxideren molecule aanwezig dan vindt bij oxidatie met perazijnzuur hydrolyse van deze substituenten plaats, terwijl weinig of geen N-oxide wordt verkregen. Zo blijkt bijv. bij oxidatie van 4-chloor-2,6-dimethylpyrimidine met perazijnzuur 2,6-dimethylpyrimidon-4 en, daaruit, 5-chloor-2,6-dimethylpyrimidon-4 gevormd te worden^{4a}. De hydrolyse treedt nagenoeg niet op wanneer de N-oxidatie met perzuren in "watervrij" milieu uitgevoerd wordt. Daarom werd voor de bereiding van de voor ons onderzoek gewenste 4-halogeën- en 4-aryloxy-pyrimidine-N-oxiden als oxidatiemiddel permaleïnezuur in het aprotische oplosmiddel chloroform gebruikt.

Bij de oxidatie van 4-gesubstitueerde pyrimidinen en 4,6-digesubstitueerde pyrimidinen, waarbij de substituenten op de plaatsen 4 en 6 verschillend zijn, kunnen in principe twee isomere pyrimidine-N-oxiden nl. (3.1) en (3.2) worden gevormd (zie schema 3.1). Hierbij komt dus het probleem naar voren hoe de structuur van het (de) gevormde N-oxide(n)



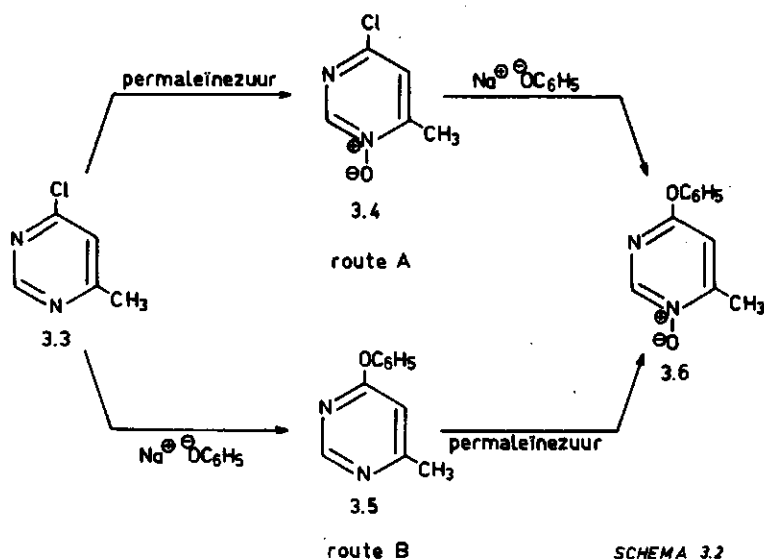
SCHEMA 3.1

kan worden bepaald. Gebleken is dat PMR-spectroscopie een zeer geschikte analytische techniek is om de structuren van beide isomeren van elkaar te kunnen onderscheiden. Experimenteel is namelijk vastgesteld dat in het PMR-spectrum van azine-N-oxiden een koppeling optreedt van de grootte van ongeveer 2 Hz tussen de waterstofatomen aan de koolstofatomen die aan de N-oxidefunctie zijn gebonden⁵. Deze kleine, doch karakteristieke meta-koppeling werd als hulpmiddel gebruikt om vast te stellen op welk stikstofatoom van de ring de oxidatie van 4-chloor-6-methyl- en 4-chloor-6-fenylpyrimidine heeft plaatsgevonden. Daartoe werd allereerst het chlooratoom in het 4-chloor-6-methyl(fenyl)pyrimidine-N-oxide met waterstof en palladium-op-kool als katalysator verwijderd en in het verkregen N-oxide nagegaan of er koppeling van het waterstofatoom aan het C₂-atoom met andere waterstofatomen optreedt. Ondubbelzinnig kon worden vastgesteld, dat een koppeling van de grootte van ongeveer 2 Hz in geen van beide gevallen in het spectrum van het gedechlorideerde product te vinden was⁶. Dit betekent dat aan een van beide koolstofatomen, die gebonden zijn aan de N-oxidefunctie, geen waterstofatoom gehecht was en dat de oxidatie van de hierboven genoemde verbindingen dus steeds leidt tot de invoering van het zuurstofatoom op het stikstofatoom para t.o.v. het chlooratoom, i.e. (3.1; R₁=Cl en R₂=CH₃ of C₆H₅).

Dit resultaat is in overeenstemming met hetgeen bekend is over de invloed van substituenten in een aza-aromaat op de snelheid van de N-oxidatie. Deze invloed blijkt vooral bepaald te worden door de plaats en het inductieve effect van de substituent. Zo zal bijvoorbeeld het -I effect van het chlooratoom⁷ of de alkoxygroep² gehecht aan een koolstofatoom op de positie α t.o.v. de ringstikstof, de N-oxidatie vertragen. Bij diazinen zal dit leiden tot oxidatie van het stikstofatoom in de ring dat het verst verwijderd is van het halogeenatoom of de alkoxygroep. Een methylgroep^{5a,8} of aminogroep⁹ zal daarentegen de N-oxidatie versnellen op het dichtstbijgelegen ringstikstofatoom. Het

richteffect van de verschillende substituenten op de N-oxidatie loopt parallel aan dat zoals waargenomen is bij N-methylering van gesubstitueerde pyrimidinen¹⁰. In dit verband is het duidelijk dat in 4-chloor-6-methylpyrimidine (3.3) de oxidatie op het N₁-atoom verloopt, daar de elektronendichtheid op het N₃-atoom lager is dan die op het N₁-atoom. Hoewel bekend is, dat om sterische redenen de fenylgroep in 4-fenylpyrimidine de oxidatie op het naastgelegen stikstofatoom (N₃) verhindert en de zuurstof uitsluitend intreedt para t.o.v. de fenylgroep^{6,11}, is klaarblijkelijk in het geval van 4-chloor-6-fenylpyrimidine de desactiverende werking van het chlooratoom op het N₃-atoom groter dan de ruimtelijke invloed van de fenylgroep op het N₁-atoom.

Nu de structuur van het oxidatieproduct van 4-chloor-6-methylpyrimidine ondubbelzinnig is opgehelderd, is het mogelijk ook de structuur van het oxidatieproduct van 4-fenoxy-6-methylpyrimidine (3.5) duidelijk vast te stellen. Het blijkt dat bij de oxidatie 4-fenoxy-6-methylpyrimidine-1-oxide (3.6) gevormd wordt, omdat dezelfde verbinding ook ontstond bij



behandeling van 4-chloor-6-methylpyrimidine-1-oxide (3.4) met natrium-fenolaat¹² (zie schema 3.2).

Literatuur

1. A.R.Katritzky en J.M.Lagowski, Chemistry of the Heterocyclic N-oxides, blz. 37 en 51, Ed. A.T.Blomquist, Academic Press, New York (1971).
2. H.Yamanaka, Chem.Pharm.Bull. 7, 152 (1959).
3. E.Hayashi e.a., J.Pharm.Soc. Japan 82, 584 (1962); Chem.Abstr. 58, 3425c (1963).
4. a) T.Kato, H.Yamanaka en H.Hiranuma, Chem.Pharm.Bull. 16, 1337 (1968).
b) M.Bellas en H.Sushitzky, J.Chem.Soc. 1964, 4561.
5. a) H.Ogata, H.Watanabe en K.Tori, Tetrahedron Letters 1964, 19;
b) K.Tori, M.Ogata en H.Kano, Chem.Pharm.Bull. 11, 681 (1963);
c) S.Castellano en R.Kostelnik, J.Amer.Chem.Soc. 90, 141 (1968);
d) R.A.Abramovitch en J.B.Davis, J.Chem.Soc. B 1966, 1137.
6. R.Peereboom, H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 58 (1974).
7. A.Giner-Sorella, C.Gryte, A.Bendich en G.B.Brown, J.Org.Chem. 34, 2157 (1969).
8. M.A.Stevens, A.Giner-Sorella, H.W.Smith en G.B.Brown, J.Org.Chem. 27, 567 (1962).
9. M.A.Stevens en G.B.Brown, J.Amer.Chem.Soc. 80, 2759 (1958).
10. J.A.Zoltewicz en L.W.Deady, Tetrahedron 28, 1983 (1972).
11. T.Kato, H.Yamanaka en T.Shibata, Yakugaku Zasshi 87, 1096 (1967).
12. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 277 (1974).

HOOFDSTUK 4

AMINERING VAN OP DE 4- EN 6-PLAATS GESUBSTITUEERDE PYRIMIDINE-1-OXIDEN MET VLOEIBARE AMMONIAK EN MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK

Zoals reeds in Hoofdstuk 1 is aangegeven worden een aantal op de 4- en 6-plaats gesubstitueerde pyrimidine-1-oxiden (4.1), waarbij de aan het C₄-aatom gebonden substituent de vertrekkende groep is, met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak omgezet in de overeenkomstige 6-gesubstitueerde 4-aminopyrimidine-1-oxiden (4.4) en de 3-gesubstitueerde 5-aminoisoxazolen^{1,3}. In dit hoofdstuk wordt een onderzoek beschreven over de mechanismen volgens welke de omzetting van (4.1) in (4.4) verloopt. Aansluitend bij hetgeen in de Hoofdstukken 1 en 2 is behandeld kan men voor de aminering van (4.1) een drietal mechanismen voorstellen.

Mogelijke mechanismen

(1) S_N(AE)-mechanisme

Deze nucleofiele aromatische substitutie verloopt in twee stappen: de additie van het nucleofiel aan het koolstofaatom dat de te vervangen groep X draagt onder vorming van een diazacyclohexadien-anion (4.2), gevolgd door het uittreden van de groep X als anion, waardoor de aminoverbinding (4.4) ontstaat (zie schema 4.1). Op grond van hetgeen bekend is over de nucleofiele substitutie bij halogeen(aza)aromaten met anionische of neutrale nucleofielen mag worden verondersteld, dat de vorming van (4.2) snelheidsbepalend is⁴. De reactiviteit van halogeenpyrimidinen t.o.v. nucleofielen is uitvoerig onderzocht. Hierbij is geconstateerd dat de reactiviteit van 2- en 4-chloorpyrimidine ten opzichte van nucleofielen groter is dan die van 2- en 4-chloorpyridine⁵,

terwijl de reactiviteit van 2- en 4-chloorpyridine-1-oxide vele malen groter is dan die van 2- en 4-chloorpyridine⁶. Waarschijnlijk zal de reactiviteit van 6-gesubstitueerde 4-chloorpyrimidine-1-oxiden t.o.v. nucleofielen in een normale substitutiereactie dan ook hoog zijn.

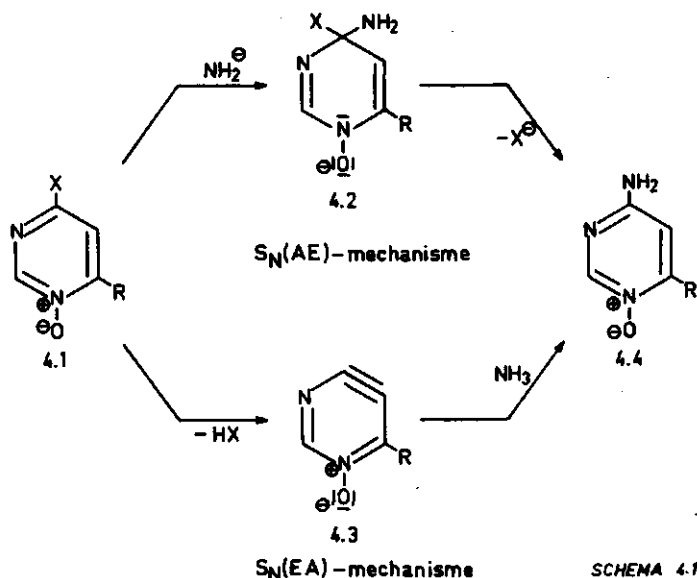
(ii) S_N(EA)-mechanisme

Deze nucleofiele vervanging start met het onttrekken van een proton door de base gevolgd door de afsplitsing van het X[⊖]-ion onder de vorming van een 4,5-didehydropyrimidine-1-oxide (4.3), waarna door additie van het nucleofiel het 4-aminopyrimidine-1-oxide (4.4) ontstaat. Het is niet bekend of in het algemeen de additie plaatsvindt in twee stappen: additie van het amide-ion aan het C₄-atoom gevolgd door additie van een proton aan het C₅-atoom, dan wel door een "concerted" additie van ammoniak. Onderzoekingen met benzeenderivaten hebben aangetoond, dat de additie van NH₂[⊖] aanzienlijk sneller verloopt dan die van NH₃ en dat NH₂[⊖] veel minder selectief aan de drievoudige band addeert⁷.

Dat de additie van het nucleofiel (NH₂[⊖] of NH₃) uitsluitend aan het C₄-atoom plaatsvindt laat zich op grond van de structuur (4.3) goed begrijpen. In (4.3) zijn groeperingen als in 2,3-didehydropyridine en 3,4-didehydropyridine-1-oxide aanwezig. Op grond van Extended-Hückel berekeningen⁸ valt te voorspellen, dat het nucleofiel bij het 2,3-didehydropyridine aan het C₂-atoom (C₄-atoom in (4.3)) addeert. Bij gesubstitueerde 3,4-didehydropyridine-1-oxiden vindt de additie aan het C₄-atoom plaats (C₄-atoom in (4.3))^{9,10}. Op grond van deze twee samenwerkende richteffecten zal men mogen verwachten dat volgens dit mechanisme uit (4.1) alleen de 4-aminoisomeer (4.4) gevormd zal worden.

(iii) S_N(ANRORS)-mechanisme

Zoals in paragraaf 1.2.2.b. al is beschreven verloopt de nucleofiele substitutie van 4-halogeën-6-fenylpyrimidinen (1.17)¹¹ en 2-halogeën-4-fenylpyrimidinen (1.24)¹² volgens een mechanisme waarbij de pyrimi-



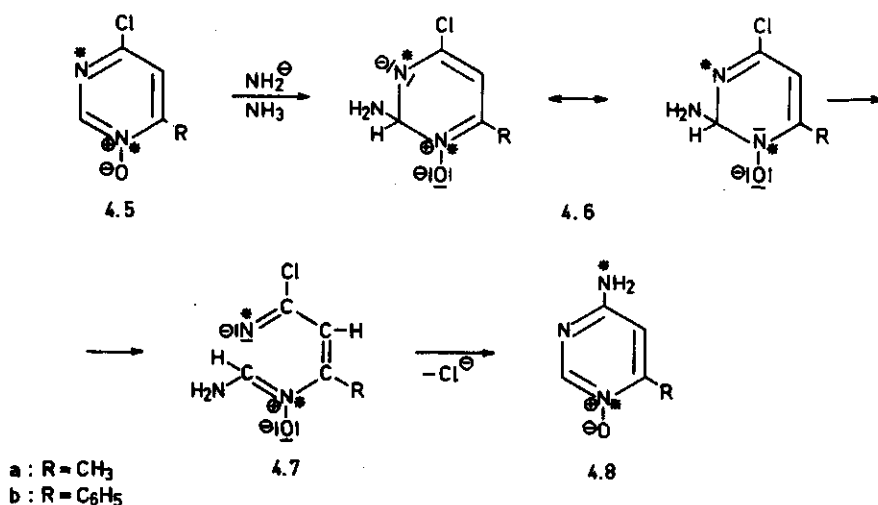
dinerings niet intact blijft (het $S_N(ANRORS)$ -mechanisme).

Bij vergelijking van de substraten (1.17; $X=Cl$) en (4.1; $X=Cl$, $R=C_6H_5$) valt een duidelijke verwantschap tussen beide verbindingen op. Het feit, dat bij de behandeling van de pyrimidine-1-oxiden (4.1) met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak ringcontractie tot een isoxazoolderivaat optreedt, toont aan dat de pyrimidinerings onder invloed van deze reagentia kan opensplitsen. Men moet dus ook in de omzetting van (4.1) \rightarrow (4.4) de mogelijkheid van het optreden van een $S_N(ANRORS)$ -mechanisme openlaten. Het mechanisme van de vorming van de 4-aminopyrimidine-1-oxiden (4.4) uit bijvoorbeeld 4-chloor-6-R-pyrimidine-1-oxide (4.5; $R=CH_3$ of C_6H_5) zou men zich als volgt kunnen voorstellen. Als initiële stap in de reactie treedt Additie van het Nucleofiel aan het C_2 -atoom op.

De additie van een nucleofiel aan het C_2 -atoom vormt meermalen de inleidende stap tot de ring-opening van een pyrimidine-1-oxide en is herhaaldelijk beschreven. Voorbeelden van dit reactie-type zijn gevonden bij de reactie van 6-chloor-4-fenylchinazoline-3-oxide¹³ en chinazoline-3-oxide¹⁴ met natriumhydroxyde in water en bij behandeling van 6-gesubstitueerde 2-chloormethylchinazoline-3-oxiden met primaire aminen¹⁵.

Door een breuk van de N_3-C_2 binding in (4.6) treedt vervolgens Ring-

Opening op onder vorming van (4.7). RingSluiting tot het pyrimidine-derivaat (4.8) kan dan plaatsvinden door een aanval van de aminogroep op het koolstofatoom van het chloorimine in (4.7) of - hetgeen tot het zelfde produkt leidt - door allereerst een chloride-ion af te splitsen, waarop vervolgens de cyclisatie plaatsvindt door de additie van de aminogroep aan de gevormde cyaangroep. In beide gevallen is de vorming van een aromaatring uit een weinig door resonantie gestabiliseerd openketenprodukt de drijvende kracht van de reactie.



$S_N(\text{ANRORS})$ -mechanisme

SCHEMA 4.2

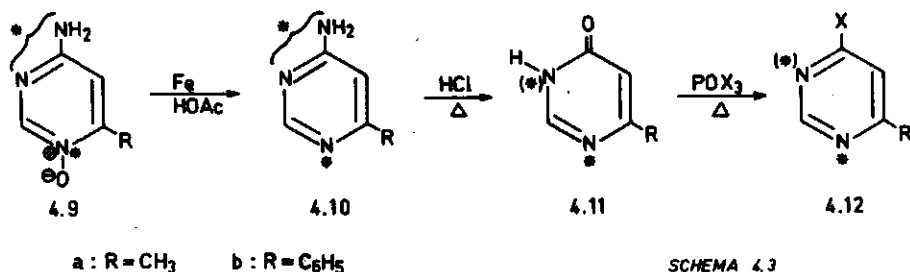
Vaststellen van het mechanisme van de aminering

Om te kunnen onderzoeken of in de aminering van (4.1; X=Cl) het $S_N(\text{ANRORS})$ -mechanisme optreedt en in hoeverre daarnaast de $S_N(\text{AE})$ - en $S_N(\text{EA})$ -mechanismen een rol spelen, werden 4-chloor-6-methyl-[1(3)-¹⁵N]pyrimidine-1-oxide (4.5a) en 4-chloor-6-fenyl-[1(3)-¹⁵N]pyrimidine-1-oxide (4.5b) gesynthetiseerd. Deze stoffen werden in reactie gebracht zowel met vloeibare ammoniak bij -33°C als met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75°C².

Indien de amino-dehalogenering volledig volgens het $S_N(\text{ANRORS})$ -

mechanisme verloopt zal het N_3 -ringstikstofatoom van (4.5) terechtkomen in de exocyclische aminogroep van (4.8). Dit betekent dat de ^{15}N -verrijking in de ring van de 4-aminoverbinding (4.8) gelijk moet zijn aan de helft van de ^{15}N -verrijking die oorspronkelijk in (4.5) aanwezig was (zie schema 4.2). Daarentegen zullen bij het optreden van het $S_N(AE)$ - en/of het $S_N(EA)$ -mechanisme (zie schema 4.1) in de aminering de ^{15}N -gehalten in de heterocyclische ring van (4.8) en van (4.5) aan elkaar gelijk moeten zijn.

De methode die werd gebruikt om de ^{15}N -verrijking in de verschillende verbindingen te bepalen, bestond uit een massaspectroscopische meting van de verhouding van de intensiteiten van de (M+1)- en M-piek. Zowel de 4-chloorpyrimidine-1-oxiden (4.5) als de 4-aminopyrimidine-1-oxiden (4.9) verliezen gemakkelijk zuurstof in de massaspectrometer, waardoor de M+1/M-piekverhouding van beide verbindingen niet te meten is. Daarom werd het ^{15}N -gehalte in (4.9) bepaald door meting van de M+1/M-piekverhouding van de 4-aminopyrimidinen (4.10), die gemakkelijk uit (4.9) verkregen kunnen worden door reductie met ijzerpoeder en azijnzuur. Het ^{15}N -gehalte in de ring van (4.10) - en dus ook het ^{15}N -gehalte in de ring van (4.9) - werd bepaald door meting van de ^{15}N -verrijking in de halogeenpyrimidinen (4.12). Daartoe werden allereerst (4.10a) en (4.10b) gehydrolyseerd tot de overeenkomstige pyrimidonen (4.11a) en (4.11b) door behandeling met gec. zoutzuur, waarna (4.11a) met $POCl_3$ en (4.11b) met $POBr_3$ werden omgezet in (4.12a; X=Cl) resp. (4.12b; X=Br). Hoewel voor de meting van de M+1/M-piekverhouding een broomverbinding de voorkeur heeft boven een chloorverbinding, werd toch (4.11a) omgezet in (4.12a; X=Cl) omdat (4.12a; X=Br) een weinig hanteerbare stof is door zijn geringe bestendigheid (zie schema 4.3). De meting van de M+1/M-piekverhouding in (4.12) levert ons direct het ^{15}N -gehalte in de ring van (4.9). De resultaten van de massaspectrometrische metingen van de intensiteitsverhouding van de (M+1)- en M-piek in de verbindingen (4.5), (4.9) en (4.12) zijn samengevat in tabel 4.1².



Tabel 4.1* ¹⁵N-verrijking in de pyrimidinen (4.5), (4.9) en (4.12)

4-chloor-6-R-[1(3)- ¹⁵ N] pyrimidine-1-oxiden	reagens	reactie- temp. (°C)	4-amino-6-R-[x- ¹⁵ N] pyrimidine-1-oxiden	4-X-6-R-[x- ¹⁵ N] pyrimidinen
% ¹⁵ N			% ¹⁵ N	% ¹⁵ N
(4.5a)** 6,5	KNH ₂ /NH ₃	-75	(4.9a) -	(4.12a; X=Cl) 6,5
(4.5a)** 6,5	NH ₃	-33	(4.9a) 6,4	(4.12a; X=Cl) 6,5
(4.5b)** 6,2	KNH ₂ /NH ₃	-75	(4.9b) 6,3	(4.12b; X=Br) 6,4
(4.5b)** 6,2	NH ₃	-33	(4.9b) 6,3	(4.12b; X=Br) 6,4

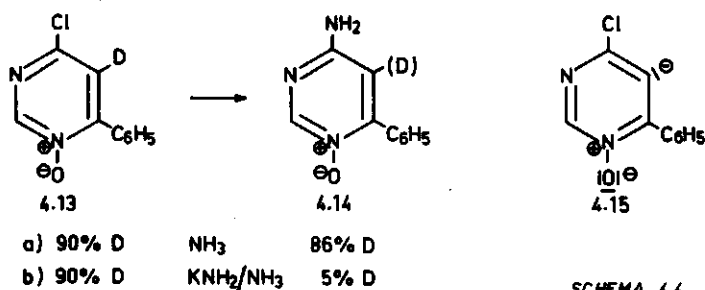
* alle experimenten zijn in duplo uitgevoerd.

** gemeten vóór oxidatie tot het 1-oxide.

De gegevens in tabel 4.1 bewijzen onomstotelijk dat de amino-de-chlorering van (4.5) niet volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme (zie schema 4.2) verloopt. Immers de ¹⁵N-verrijkingen in (4.5) en (4.12) zijn zowel voor R=CH₃ als voor R=C₆H₅ gelijk! Dit resultaat is sterk afwijkend van dat verkregen bij de nucleofiele substitutie van 4-chloor-6-fenylpyrimidine (1.17; X=Cl), waarbij de vorming van de aminoverbinding (1.20) voor ongeveer 90% wel volgens dit mechanisme verloopt. Een goede verklaring voor dit interessante verschil is moeilijk te vinden.

Om uit te kunnen maken volgens welk mechanisme de nucleofiele substitutie van (4.1; X=Cl) nu wel plaatsvindt, werd de aminering onderzocht van 4-chloor-5-deutero-6-fenylpyrimidine-1-oxide (4.13) in vloeibare ammoniak². Door de aanwezigheid van deuterium aan het C₅-aatom zal gemakkelijk kunnen worden vastgesteld of een S_N(AE)- dan wel S_N(EA)-

mechanisme bij de vorming van de aminoverbinding (4.14) optreedt. In geval van een $S_N(AE)$ -mechanisme zal (4.14) nog alle deuterium bevatten, terwijl bij een $S_N(EA)$ -mechanisme verlopend via (4.3; $R=C_6H_5$) geen deuterium meer in de aminoverbinding (4.14) aanwezig zal zijn (zie schema 4.4).

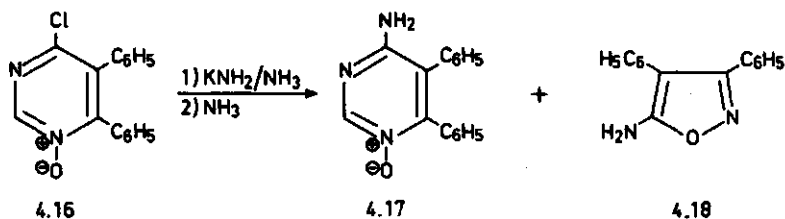


Gevonden werd dat wanneer (4.13; 90%D) werd behandeld met vloeibare ammoniak bij $-33^\circ C$, in de 4-aminoverbinding (4.14) ongeveer 86%D aanwezig was. Gezien de geringe verlaging is de conclusie gerechtvaardigd, dat de vorming van (4.14) in vloeibare ammoniak niet volgens een $S_N(EA)$ -mechanisme verloopt. Dit is niet zo verwonderlijk daar de zwakke base NH_3 niet in staat kan worden geacht een proton van het C_5 -atoom van de pyrimidinering te abstraheren. Het resultaat van de reactie van (4.13) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij $-75^\circ C$ (zie schema 4.4) is echter veel minder gemakkelijk te interpreteren.

Hoewel de aanwezigheid van slechts een geringe hoeveelheid deuterium op het C_5 -atoom van de aminoverbinding (4.14) zou kunnen worden uitgelegd als een duidelijke aanwijzing voor een $S_N(EA)$ -mechanisme, toch moeten we voorzichtig zijn met deze interpretatie gezien het ontbreken van een aantal aanvullende gegevens. Het is namelijk niet bekend of de voorloper van het 4,5-didehydropyrimidine-1-oxide (4.3; $R=C_6H_5$), het anion (4.15), met kaliumamide in vloeibare ammoniak in een snel evenwicht verkeert met (4.1; $X=Cl$, $R=C_6H_5$), waardoor een snelle D/H-uitwisseling in (4.13)

mogelijk wordt, voordat het 4,5-didehydropyrimidine-1-oxide (4.3; $R=C_6H_5$) of het σ -adduct (4.2; $R=C_6H_5$) wordt gevormd. Pogingen om de uitgangsstof (4.13) na de reactie terug te winnen teneinde daarvan het deuteriumgehalte te bepalen, mislukten. Wel kon worden vastgesteld, dat (4.14; 86%D) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geen D/H-uitwisseling vertoont. De deuteriumgehaltes in de verbindingen (4.13) en (4.14) werden bepaald door massaspectrometrische meting van de M+1/M-piekverhouding in resp. 4-chloor-5-deutero-6-fenylpyrimidine, waaruit (4.13) is bereid, en 4-amino-(5-deutero)-6-fenylpyrimidine, verkregen door reductie van (4.14)².

Om de mogelijkheid van het optreden van het $S_N(EA)$ -mechanisme uit te sluiten zijn ook reacties uitgevoerd met 4-chloor-5,6-difenylpyrimidine-1-oxide (4.16) in beide media³. Daar uit (4.16) zowel met vloeibare ammoniak als met kaliumamide in vloeibare ammoniak de aminoverbinding (4.17) wordt gevormd mag men de conclusie trekken, dat bij de aminodechlorering van (4.1; $X=Cl$, $R=C_6H_5$) met kaliumamide in vloeibare ammoniak het $S_N(AE)$ -mechanisme een rol van betekenis moet spelen.



SCHEMA 4.5

Literatuur

1. R.Peereboom, H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 58 (1974).
2. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 277 (1974).
3. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 284 (1974).
4. J.Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Hfstk. 5, Ed. C.Eaborn en N.B.Chapman, Elsevier Publ. Co., Amsterdam (1968).

5. a) G.Illuminatti, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, deel 3, blz. 360 e.v., Ed. A.R.Katritzky Academic Press, London (1964);
b) R.G.Shepherd en J.L.Fedrick, *ibid.*, deel 4, blz. 291 (1965).
6. a) G.Coppens, F.Declerck, C.Gillet en J.Nasielski, *Bull.Soc.Chim.Belg.* 72, 572 (1963);
b) M.Liveris en J.Miller, *J.Chem.Soc.* 1963, 3486;
c) R.J.Boxer, *Diss.Abstr.* 22, 66 (1961).
7. J.F.Bunnnett en J.K.Kim, *J.Amer.Chem.Soc.* 95, 2254 (1973).
8. W.Adam, A.Grimison en R.Hoffmann, *J.Amer.Chem.Soc.* 91, 2590 (1969).
9. R.J.Martens en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 86, 655 (1967).
10. R.Peereboom en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 281 (1974).
11. De term ANRORS betekent additie nucleofiel ringopening en ringsluiting. Het reactieproduct is de verbinding die ook via een directe nucleofiele vervanging van de groep X kan ontstaan. Deze benaming is het eerst gebruikt door J.de Valk en H.C.van der Plas, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 91, 1414 (1972).
12. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, *Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas)* 93, 111 (1974).
13. L.H.Sternbach en E.Reeder, *J.Org.Chem.* 26 4936 (1961).
14. T.Higashino, *Chem.Pharm.Bull.* 9, 635 (1961).
15. a) L.H.Sternbach en E.Reeder, *J.Org.Chem.* 26, 1111 (1961);
b) H.C.van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, deel 2, blz. 141-4, Academic Press, London (1973).

HOOFDSTUK 5

RINGCONTRACTIE VAN OP DE 4- EN 6-PLAATS GESUBSTITUEERDE PYRIMIDINE-1-OXIDEN IN DE REACTIES MET VLOEIBARE AMMONIAK EN MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK

Zoals reeds in het begin van Hoofdstuk 4 werd vermeld, vindt bij de reactie van 4-chloor-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxide met ammoniak en eveneens met het meer nucleofiele amide-ion naast aminering tot de overeenkomstige 4-aminoverbinding ook ringcontractie tot 5-amino-3-fenyl(methyl)isoxazool plaats. In dit hoofdstuk zal op het mechanisme van de ringcontractie nader worden ingegaan.

Een ringcontractie van een pyrimidine tot een isoxazool in sterk basisch milieu is nog niet eerder beschreven. Wel was bekend dat 4,6-dialkyl(aryl)pyrimidine-1-oxiden (1.44) met het zoutzure zout van hydroxylamine worden omgezet in 3,5-dialkyl(aryl)isoxazolen (1.46)¹ (zie ook §1.2.3.). Een zelfde type ringverandering vindt ook plaats bij de reactie van 4,6-dialkyl(aryl)pyrimidine-1-oxiden met zuur². Uit ons onderzoek is gebleken, dat de ringcontractie van de 4-X-6-R-pyrimidine-1-oxiden, waarin groep R een methyl- of fenylgroep is en de groep X het karakter van een vertrekkende groep bezit, algemeen optreedt, zowel in de reacties met de sterke base kaliumamide als in die met de zwakke base ammoniak³ (zie Hoofdstuk 6).

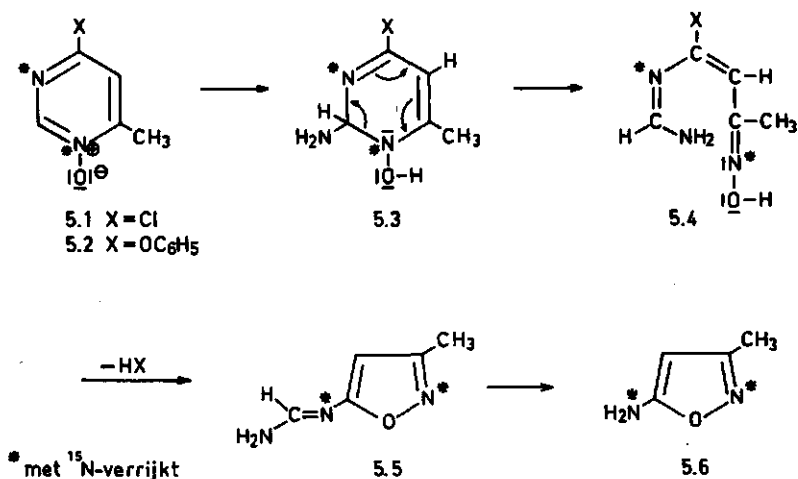
Mogelijke mechanismen

(i) Additie van het nucleofiel aan het C₂-atoom als eerste stap

In het reactiemechanisme dat in schema 5.1 wordt voorgesteld, vormt de additie van het nucleofiel aan het C₂-atoom de inleidende stap tot de ringopening.

Dat de additie aan een C-atoom dat niet de te vervangen groep draagt, als initiële stap van een reactie kan optreden, moge o.a. blijken uit het reactiemechanisme van de omzetting van 4-chloor-6-fenylpyrimidine in 4-amino-6-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak⁴. Ook bij de behandeling van 6-gesubstitueerde 2-chloormethyl-4-fenylchinazoline-3-oxiden met ammoniak of met primaire aminen, waarbij diazepinederivaten ontstaan, wordt een mechanisme voorgesteld dat start met de additie van het nucleofiel aan het C₂-atoom⁵.

In het gevormde anionisch σ -complex (5.3) splitst de ring open door een breuk van de N₁-C₂ band onder vorming van een formamidinoketoxime (5.4). Ringsluiting treedt op door een aanval van het nucleofiele zuurstofatoom van de oximegroep op het koolstofatoom van de C-X binding⁶. Het ontstane 5-(formimidoylamino)-3-methylisoxazool (5.5) wordt gesolvolyseerd tot 5-amino-3-methylisoxazool (5.6)⁷. Dat de solvolyse van de formamidinogroep onder deze reactieomstandigheden inderdaad kan optreden is zeer waarschijnlijk, gezien het feit dat de modelstof N-p-tolylformamidine met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak p-toluidine oplevert⁷.

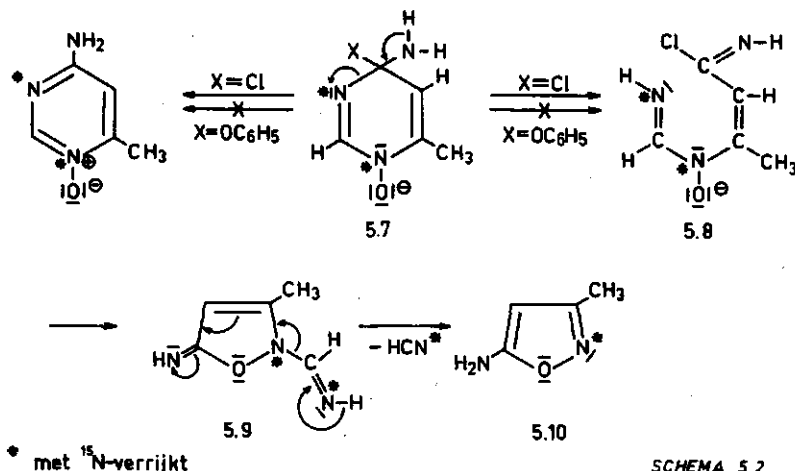


SCHEMA 5.1

(ii) Additie van het nucleofiel aan het C₄-atoom als eerste stap

De additie van het nucleofiel aan het koolstofatoom waaraan het chlooratoom is gehecht (het C₄-atoom), speelt een rol bij de vorming van de 4-aminoverbinding, zoals in het vorige hoofdstuk is uiteengezet. In het door een dergelijke additie ontstane σ -adduct (5.7; X=Cl) zou de

ring open kunnen splitsen door een breuk van de N_3-C_4 binding. De intermediaire open-ketenverbinding (5.8) zal zich sluiten tot het 2-formimidoyl-5-imino-3-methyl-3-isoxazoline (5.9), welke stof door aromatisering van de ring onder afsplitsing van HCN in (5.10) overgaat.



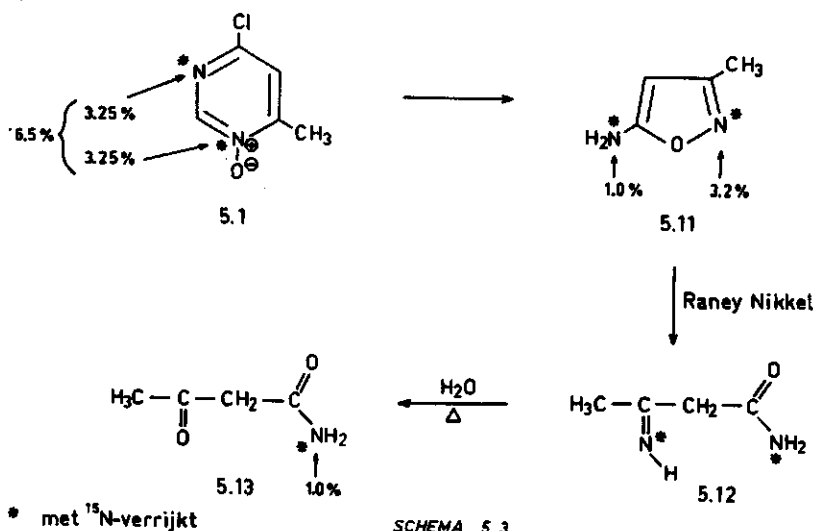
SCHEMA 5.2

Onderzoek naar het mechanisme van de ringcontractie

Hiertoe werden op het N_1 - en N_3 -atoom met ^{15}N verrijkt 4-chloor-6-methylpyrimidine-1-oxide (5.1) en 4-fenoxy-6-methylpyrimidine-1-oxide (5.2) als substraat gebruikt. Start men met 4-chloor-6-methyl [$1(3)-^{15}\text{N}$]-pyrimidine-1-oxide (5.1) dan zal, wanneer het in schema 5.1 weergegeven mechanisme wordt gevolgd, het ontstane aminoisoxazool (5.6) dezelfde ^{15}N -verrijking hebben als (5.1). Bovendien zal de ^{15}N -verrijking gelijk verdeeld zijn over het ringstikstofatoom en het stikstofatoom van de exocyclische aminogroep. Het andere mechanisme daarentegen, zoals aangegeven in schema 5.2, moet resulteren in een 5-aminoisoxazool (5.10) waarin de ^{15}N -verrijking de helft is van die van het uitgangsmateriaal (5.1). Het stikstofatoom van de exocyclische aminogroep is nu niet met ^{15}N verrijkt.

Er kon worden vastgesteld dat, indien men uitgaat van (5.1, 6,5%

^{15}N -verrijking) zowel met vloeibare ammoniak als met kaliumamide in vloeibare ammoniak een aminomethylisoxazool (5.11) ontstaat, waarin het percentage ^{15}N -verrijking aanzienlijk lager is dan in (5.1), namelijk 4,2%⁷. Door de verbinding (5.11) te behandelen met Raney nikkel en waterstof, waarbij de O-N binding reductief wordt gesplitst, het verkregen 3-iminobutyramide (5.12) te hydrolyseren tot (5.13) en de verrijking aan ^{15}N te meten in (5.13), kon verder worden vastgesteld, dat de ^{15}N -verrijking in de exocyclische aminogroep van (5.11) 1,0% bedroeg. Het percentage ^{15}N -verrijking van het ringstikstofatoom in (5.11) is dus 3,2% (zie schema 5.3).



SCHEMA 5.3

Deze aanzienlijke verlaging van de ^{15}N -verrijking in de exocyclische aminogroep geeft reden te veronderstellen, dat naast het mechanisme ingeleid door de additie aan het C_2 -atoom volgens schema 5.1 ook het mechanisme ingeleid door de additie aan het C_4 -atoom volgens schema 5.2 een belangrijke rol speelt in de ringcontractiereactie. Immers zoals wij reeds gezien hebben resulteert de laatstgenoemde reactieweg in een volledig afwezig zijn van een ^{15}N -verrijking in de aminogroep. Dat het

in schema 5.2 aangegeven mechanisme optreedt, wordt verder ondersteund door de "negatieve" resultaten van het volgende tweetal experimenten.

(i) Uitwisseling van het stikstofatoom van de exocyclische aminogroep van 5-amino-3-methylisoxazool door het stikstofatoom van ammoniak treedt niet op. Er vindt namelijk geen inbouw van ^{15}N plaats als men 5-amino-3-fenylisoxazool behandelt met ^{15}N -verrijkte ammoniak⁷.

(ii) De ringsluiting van het chlooroxime (5.4; $\text{X}=\text{Cl}$) kan niet alleen tot stand komen door het afsplitsen van chloorwaterstof, maar ook door verlies van formamidine. In dat geval ontstaat 5-chloor-3-methylisoxazool, dat op zijn beurt omgezet zou worden door vloeibare ammoniak of door het amide-ion in een aminoisoxazool, dat geen ^{15}N -verrijking in de aminogroep te zien zou geven. Deze mogelijkheid kan ook worden uitgesloten omdat 5-chloor-3-fenylisoxazool in het reactiemengsel, verkregen door behandeling van 4-chloor-6-fenylpyrimidine-1-oxide met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak, niet is aangetoond terwijl tevens is gevonden, dat het chlooratoom in 5-chloor-3-fenylisoxazool in beide media niet reactief is en dus niet vervangen kan worden door een aminogroep⁷.

Alle experimenten leiden tot de conclusie, dat de beide mechanismen, die in schema 5.1 en 5.2 afgebeeld zijn, naast elkaar optreden. De verlaging van de ^{15}N -verrijking van het stikstofatoom van de aminogroep van 3,2% naar 1,0% wijst er op, dat de ringcontractie volgens het mechanisme met de additie aan het C_4 -atoom tweemaal zo snel verloopt als de ringcontractie volgens het mechanisme met de additie aan het C_2 -atoom.

In dit verband was het bijzonder interessant vast te stellen of er ook een verlaging van de ^{15}N -verrijking optreedt in het 5-amino-3-methylisoxazool, dat ontstaat door de reactie van 4-fenoxy-6-methyl-[1(3)- ^{15}N]pyrimidine-1-oxide (5.2) met kaliumamide in vloeibare ammo-

niak. Immers, zoals in Hoofdstuk 6 aangegeven, ontstaat uit dit substraat geen 4-amino-6-methylpyrimidine-1-oxide, hetgeen betekent dat de vorming van het anionisch σ -adduct (5.7; $X=OC_6H_5$) zeer waarschijnlijk niet optreedt. Als deze hypothese juist is, moet de ringcontractie geheel verlopen volgens het mechanisme gegeven in schema 5.1. De reactie van (5.2, 8,1% ^{15}N -verrijking) levert het 5-amino-3-methylisoxazool (5.10) met een ^{15}N -verrijking van 8,0%⁷. Deze gelijke percentages ^{15}N -verrijking in (5.2) en (5.10) bevestigen onze hypothese en wijzen er duidelijk op, dat de vorming van 5-amino-3-methylisoxazool uit 4-fenoxy-6-methylpyrimidine-1-oxide uitsluitend verloopt volgens het mechanisme, waarbij de inleidende stap de additie van het amide-ion aan het C_2 -atoom is (zie schema 5.1). Het feit dat in dit geval geen verlaging in de ^{15}N -verrijking van de exocyclische aminogroep optreedt, bevestigt nogmaals de hypothese dat een mechanisme uitgaande van een σ -adduct op de 4-positie, voor deze verlaging aansprakelijk is.

Literatuur

1. H.C.van der Plas, M.C.Vollering, H.Jongejan en B.Zuurdeeg, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 225 (1974).
2. T.Kato, H.Yamanaka en N.Yasuda, J.Org.Chem. 32, 3593 (1967).
3. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 284 (1974).
4. a) J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1414 (1972);
b) verg. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 711 (1973).
5. Een overzicht van deze reacties is te vinden in: H.C.van der Plas, Ring Transformations of Heterocycles, Deel 2, blz.141-4, Academic Press, New York (1973).
6. I.Iwai en N.Nakamura, Chem.Pharm.Bull. 14, 1277 (1966).
7. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 277 (1974).

HOOFDSTUK 6

INVLOED VAN DE AARD VAN DE VERTREKKENDE GROEP OP DE COMPETITIE TUSSEN RINGTRANSFORMATIE EN AMINERING VAN OP DE 4- EN 6-PLAATS GESUBSTITU- EERDE PYRIMIDINE-1-OXIDEN

In de Hoofdstukken 4 en 5 is beschreven volgens welke mechanismen de amino-dechlorering en de ringcontractie verlopen, die 4-chloor-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxide resp. (6.6) en (6.1) ondergaan, wanneer zij behandeld worden met vloeibare ammoniak en met kalium-amide in vloeibare ammoniak. Vastgesteld kon worden dat de aminering voornamelijk volgens het normale nucleofiele substitutieproces verloopt, waarbij dus het intredende nucleofiel aanvalt op het C_4 -aatom [$S_N(AE)$ -mechanisme] en dat de ringcontractie verloopt volgens twee processen, het ene ingeleid door een additie van het nucleofiel aan het C_2 -aatom en het andere door een additie aan het C_4 -aatom. Deze resultaten gaven ons aanleiding om na te gaan of groepen met een redelijk verschil in "vertrekkend karakter" ("leaving group mobility") de mate waarin de beide competitieve processen, de aminering en de ringcontractie, optreden, zouden beïnvloeden.

Van tevoren mag worden opgemerkt dat een meer diepgaande interpretatie van de resultaten vraagt, dat wij van alle onderzochte verbindingen nauwkeurig weten of de ringcontractie plaatsvindt door de additie aan het C_2 -aatom dan wel door die aan het C_4 -aatom en welke stappen in de ringcontractie snelheidsbepalend zijn. Een zeer omvangrijk -en kostbaar- onderzoek met ^{15}N -gemerkte verbindingen zou noodzakelijk zijn om hierop een antwoord te verkrijgen. In deze fase van het onderzoek is hiervan afgezien.

PMR-metingen van additiecomplexen in vloeibare ammoniak van halogeopyrimidinen¹ leren ons dat de additie op een α -plaats t.o.v. de

ringstikstof en niet aan hetzelfde C-atoom als waaraan de vertrekkende groep is gehecht, zeer snel verloopt, hetgeen doet vermoeden dat de ringopeningsreactie snelheidsbepalend is. De resultaten van de amineringen zijn wat eenvoudiger te interpreteren, omdat we nu weten dat 6-gesubstitueerde 4-chloorpyrimidine-1-oxiden voornamelijk volgens een $S_N(AE)$ -proces in de overeenkomstige 4-aminopyrimidine-1-oxiden omgezet worden^{2,3}. Redelijkerwijs valt te verwachten dat de andere 6-gesubstitueerde 4-X-pyrimidine-1-oxiden ook volgens dit $S_N(AE)$ -proces zullen reageren.

De factoren die de beweeglijkheid van groepen in geactiveerde aromaten bepalen, zijn uitvoerig bestudeerd⁴⁻⁶. De resultaten van deze studies tonen duidelijk aan dat de relatieve reactiviteit van de substraten t.a.v. de directe nucleofiele substitutie behalve van de aard van de vertrekkende groep eveneens afhangt van de aard van het nucleofiele agens^{4,5}. Over de relatieve reactiviteit van substraten die een nucleofiele substitutie ondergaan volgens een $S_N(AE)$ -mechanisme door inwerking van zowel vloeibare ammoniak als kaliumamide in vloeibare ammoniak, is echter weinig of niets bekend.

De verschillende vertrekkende groepen die wij in ons onderzoek hebben bestudeerd zijn behalve de halogenen chloor, broom en jood, de fenox-, thiofenox- en trimethylammoniogroep (zie de pyrimidine-1-oxiden (6.1)-(6.9) in schema 6.1)³. De vermelde reactietijden zijn met name voor de reacties in vloeibare ammoniak niet optimaal zoals uit een enkele recente proef is gebleken. Verkorting van de reactietijden verandert de opbrengst van de produkten echter niet. Teneinde een indruk te krijgen over het effect dat een substituent heeft op de concurrentie tussen aminering en ringtransformatie, werd in één geval de reactie van een 4,5,6-trigesubstitueerd pyrimidine-1-oxide, nl. het 4-chloor-5,6-difenylpyrimidine-1-oxide (6.10) onderzocht. De reacties van (6.10) met beide agentia leveren naast 4-amino-5,6-difenylpyrimidine-1-oxide (6.13) 5-amino-3,4-difenylisoxazool (6.16). Alle resul-

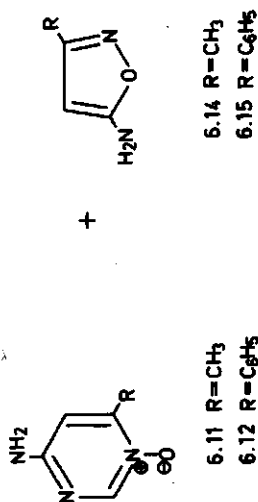
taten zijn samengebracht in tabel 6.1³.

Aangezien de uitkomsten van de reacties met het neutrale agens, vloeibare ammoniak, verschillen van die met het geladen deeltje, het amide-ion, zullen we de resultaten van deze beide reacties apart bespreken.

(i) Bespreking van de resultaten van de reacties met vloeibare ammoniak.

Bekijken we de resultaten van de reacties van 4-chloor- (6.6), 4-broom- (6.7) en 4-jood-6-fenylpyrimidine-1-oxide (6.8) met vloeibare ammoniak (zie tabel 6.1) dan zien we dat de verhouding van de opbrengsten van de aminoverbinding (6.12) en het isoxazool (6.15) ((6.12)/(6.15)) geleidelijk afneemt in de volgorde chloor, broom, jood (zie proef 6,7 en 8). Een dergelijke verschuiving nemen we ook waar wanneer wij de resultaten van de overeenkomstige 6-methylderivaten (6.1) en (6.2) (zie proef 1 en 2) bezien.

Op grond van het feit dat de nucleofiele vervanging van een groep X in een geactiveerd substraat in het algemeen verloopt volgens een proces, waarin het nucleofiel zich in een snelheidsbepalende stap hecht aan hetzelfde ringkoolstofatoom als waaraan zich de vertrekkende groep X bevindt, mag uit de afname van de hoeveelheid van de aminoverbinding (6.12) in de reacties van (6.6), (6.7) en (6.8) worden afgeleid, dat bij de joodverbinding (6.8) de ringcontractie tot het isoxazool (6.15) voor een groter percentage zal verlopen volgens een additie aan het C₂-atoom, dan het geval is bij de chloorverbinding (6.6). Wij achten echter de gevonden verschillen niet voldoende significant om een rangorde aan te geven t.a.v. de "mobility" van chloor, broom en jood bij de vorming van de aminoverbinding (6.12) uit de verbindingen (6.6)-(6.8). Resultaten van een reactiviteitsonderzoek van 4-chloor-, 4-broom- en 4-jood-chinoline-1-oxide t.a.v. de nucleofiele substitutie met piperidine laten zien dat in de piperidino-dehalogenering in ethanol⁷ de gevonden



SCHEMA 6.1

- 6.1 X=Cl, R=CH₃ 6.6 X=Cl, R=C₆H₅
 6.2 X=J, R=CH₃ 6.7 X=Br, R=C₆H₅
 6.3 X=OC₆H₅, R=CH₃ 6.8 X=J, R=C₆H₅
 6.4 X=SC₆H₅, R=CH₃ 6.9 X=OC₆H₅, R=C₆H₅
 6.5 X=N(CH₃)₃, R=CH₃

Tabel 6.1. Resultaten van de reacties van 4-X-6-R-pyrimidine-1-oxiden (6.1)-(6.10) met vloeibare ammoniak en - tussen haakjes - die van de reacties met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

Proef	Substraat	reactietijd (min.)	reactietemp. °C	opbrengsten van de produkten in %			
1	6.1	120 (1)	-33 (-75)	6.11	52	6.14	23 (62)
2	6.2	240 (3)	-33 (-75)	6.11	51	6.14	33 (15-20)
3	6.3	1200 (210)	-33 (-33)	6.11	na	6.14	na (50-55)
4	6.4	* (210)	-33 (-33)	6.11	-	6.14	- (50-55)
5	6.5	30 (*)	-33 (-75)	6.11	23	6.14	na -
6	6.6	120 (5)	-33 (-75)	6.12	65 ⁺⁺	6.15	25 (12)
7	6.7	120 (3)	-33 (-75)	6.12	60 ⁺⁺	6.15	30-35 (13)
8	6.8	60 (3)	-33 (-75)	6.12	55 ⁺⁺	6.15	35-40 (12-15)
9	6.9	* (210)	-33 (-33)	6.12	(na)	6.15	(60)
10	6.10	60 (5)	-33 (-75)	6.13	35	6.16	60 (45-50)

⁺ 20% 4-amino-6-fenylpyrimidine aanwezig ¹⁶

⁺⁺ 5% 4-amino-6-fenylpyrimidine aanwezig ¹⁶

na: niet aanwezig

* reactie niet uitgevoerd

volgorde is $\text{Br} > \text{Cl} > \text{J}$. De verschillen in vertrekkend karakter blijken echter afhankelijk te zijn van het gekozen oplosmiddel.

Bekijken we vervolgens de resultaten van de reacties van (6-methylpyrimidine-1-oxide-4-yl)trimethylammoniumchloride (6.5) (proef 5) en die van 4-fenoxy-6-methylpyrimidine-1-oxide (6.3) (proef 3) met vloeibare ammoniak, dan zien we dat alleen (6.5) reageert, zij het uitsluitend tot een aminoverbinding. Op grond van de overeenkomst van (6.3) met 6-methyl-4-thiofenoxy- (6.4) en 4-fenoxy-6-fenylpyrimidine-1-oxide (6.9) mogen we verwachten dat (6.4) en (6.9) inert zullen zijn t.o.v. vloeibare ammoniak. Het uitsluitend optreden van een additie aan C_4 en het onderdrukken van de additie van ammoniak aan het C_2 -atoom in (6-methylpyrimidine-1-oxide-4-yl)trimethylammoniumchloride (6.5) wordt veroorzaakt door het grote vertrekkend karakter van de trimethylammoniogroep⁸⁻¹⁰. Een belangrijke rol in de verklaring van het grote vertrekkend karakter van deze groep, vooral bij het gebruik van geladen nucleofielen, wordt toegekend aan elektrostatische factoren⁹⁻¹¹. De sterke voorkeur voor de vorming van de 4-aminoverbinding (6.11) uit (6.5) laat zich eveneens verklaren in termen van het HSAB-principe¹². In (6.5) zal het C_2 -atoom een zachter centrum zijn dan het C_4 -atoom ($\text{N} \leq$ en $\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ tegenover $\text{N} \leq$, $\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ en N^{\oplus}). Het harde ammoniak zal dus bij voorkeur aanvallen op het C_4 -atoom van (6.5) waarna de afsplitsing van trimethylamine zeer snel zal verlopen. Ook de resultaten van de omzettingen van 2-X-4-fenylpyrimidinen in 2-amino-4-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak laten dit duidelijk zien^{13,14}. In het geval $\text{X}=\text{Cl}$ verloopt de vorming van de aminoverbinding voor 90% volgens een S_{N} (ANRORS)-mechanisme, waarbij het amide-ion aanvalt op de vrije 6-positie. Bij $\text{X}=\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^{\ominus}$ geschiedt de produktvorming slechts voor 10% volgens hetzelfde S_{N} (ANRORS)-mechanisme, waaruit blijkt, dat de trimethylammoniogroep de aanval op het C_2 -atoom sterk bevordert en dat de aanval van het amide-ion op het vrije C_6 -atoom volkomen ondergeschikt is geworden.

Op grond van het feit dat de reactie van (6-methylpyrimidine-1-oxide-4-yl)trimethylammoniumchloride (6.5) met vloeibare ammoniak alleen tot aminering leidt mogen we, zij het met de nodige voorzichtigheid, concluderen, dat de trimethylammoniegroep de aanval van het ammoniak geheel richt naar het C₄-atoom. Het niet voorkomen van het isoxazool (6.14) in het reactieprodukt van (6.5) en het daarentegen wel aanwezig zijn van (6.14) in de reactieprodukten van 4-chloor-(6.1) en 4-jood-6-methylpyrimidine-1-oxide (6.2) laat zich goed begrijpen doordat aan de trimethylammoniegroep een groter vertrekend karakter kan worden toegekend dan aan de halogenen chloor en jood.

(ii) Bespreking van de resultaten van de reacties met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

De resultaten (zie tabel 6.1) geven aanleiding tot de volgende opmerkingen. Over het algemeen is de stofbalans van de kaliumamide-reacties slechter dan die van de reacties in vloeibare ammoniak. De verkregen reactiemengsels zijn vaak donker gekleurd hetgeen mogelijk op ontleding wijst. De bij de reacties in vloeibare ammoniak waargenomen tendens van een afname van de verhouding (6.12)/(6.15) in de reacties van (6.6)-(6.8) is in de proeven met kaliumamide in vloeibare ammoniak niet duidelijk terug te vinden. Bovendien is door de slechte stofbalans het aangeven van een "mobility order" voor de drie halogenen in (6.6) - (6.8) niet goed mogelijk.

De pyrimidine-1-oxiden (6.3), (6.4) en (6.9) geven met kaliumamide in vloeibare ammoniak alleen 5-amino-3-methyl- (6.14) resp. 5-amino-3-fenylisoxazool (6.15) (zie proef 3,4 en 9). Uit ¹⁵N-experimenten² met (6.3) weten we dat de additie van het amide-ion aan het C₄-atoom, zo deze al plaatsvindt, niet tot reactie leidt en dat uitsluitend de additie van het amide-ion aan de vrije 2-positie, gevolgd door ringopening en ringsluiting onder uittreden van het fenoxi-ion optreedt. Uit de

waargenomen verschuiving in het additiepatroon, nl. van gedeeltelijk additie aan C_4 en gedeeltelijk additie aan C_2 zoals in (6.1) naar uitsluitend additie aan het C_2 -atoom zoals in (6.3), moet worden geconcludeerd dat het chlooratoom in (6.1) een groter vertrekkend karakter heeft dan de fenoxagroep in (6.3). Een zelfde "mobility order" wordt gevonden in nucleofiele substituties bij dinitrobenzeenverbindingen met methoxide in methanol⁹ en bij pyrimidinederivaten met ammonia¹⁵.

Er is een groot verschil in de verhouding van de hoeveelheden van de aminoverbinding en het isoxazoolderivaat in de reacties van (6.1) en (6.6) (zie tabel 6.1). Deze verhouding is voor (6.1): $(6.11)/(6.14) = +0,2$ en voor (6.6): $(6.12)/(6.15) = +2,5$. De oorzaak van deze anomalie is op het ogenblik nog volkomen onduidelijk. De mogelijkheid van een omlegging van (6.11) naar (6.14) in het kaliumamide-milieu, die dit verschil zou kunnen verklaren, kan worden uitgesloten omdat (6.11) in het reactiemilieu stabiel is.

De reacties van 4-chloor-5,6-difenyropyrimidine-1-oxide (6.10) met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak (proef 10) laten een hogere opbrengst aan het isoxazoolderivaat (6.16) zien dan de reacties van (6.6) in beide media (proef 6). Een verklaring voor dit effect is dat de additie van het nucleofiel aan het C_4 -atoom wordt bemoeilijkt, waarschijnlijk als gevolg van sterische belemmering, waardoor de competitieve additie aan het vrije C_2 -atoom bevorderd wordt.

Het voorspellen van het reactieverloop van de reactie van een ander 4-X-6-R-pyrimidine-1-oxide met vloeibare ammoniak of met kaliumamide in vloeibare ammoniak zal ook met de reeds verkregen gegevens niet gemakkelijk blijken.

Literatuur

1. a) J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 1232 (1973);
b) J.P.Geerts, C.A.H.Rasmussen, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 231 (1974);
c) zie verder P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 708 (1973).
2. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 277 (1974).
3. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 284 (1974).
4. J.Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Hoofdstuk 5, Ed. C.Eaborn en N.B.Chapman, Elsevier Publ.Co., Amsterdam (1968).
5. R.G.Shepherd en J.L.Fedrick, Advances in Heterocyclic Chemistry, deel 4, blz. 146, Ed. A.R.Katritzky, Academic Press, London (1965).
6. G.B.Barlin, Aromatic and Heteroaromatic Chemistry, Hoofdstuk 8, The Chemical Society, London (1973).
7. T.Okamoto, H.Hayatsu en Y.Baba, Chem.Pharm.Bull. 8, 892 (1960).
8. Referentie 4, blz. 140 e.v..
9. Referentie 4, blz. 164 e.v..
10. Referentie 5, blz. 200 e.v..
11. G.B.Barlin en A.C.Young, J.Chem.Soc. B 1971, 1675.
12. R.G.Pearson, Chem. in Brit. 3, 103 (1967).
13. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).
14. A.P.Kroon, H.C.van der Plas en G.van Garderen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, (1974).
15. Referentie 5, blz. 210 e.v..
16. De vorming van 4-amino-6-fenylpyrimidine vindt niet plaats via een ringopening- en ringsluitingsreactie waarbij hydroxylamine afsplitst (zie schema 5.1; intermediairen (5.3) en (5.4)). 4-Amino-6-fenylpyrimidine wordt ook niet uit de andere reactieproducten (6.12) en (6.15) gevormd.

ENKELE SLOTOPMERKINGEN

Het onderzoek betreffende de aminering van de 3-broompyridine-1-oxiden met kaliumamide in vloeibare ammoniak heeft het volgende opgeleverd: (i) de aminering van deze verbindingen verloopt hoogst waarschijnlijk volgens het $S_N(EA)$ -mechanisme via een 2,3-didehydropyridine-1-oxide, al of niet naast het $S_N(EA)$ -mechanisme via een 3,4-didehydropyridine-1-oxide. Dit vormt een duidelijk verschil met het mechanisme van de aminering van 3-halogeopyridinen die via het 3,4-didehydropyridine verloopt. (ii) De verhouding waarin bovengenoemde mechanismen voorkomen, is afhankelijk van de aard van de substituent op de 6-plaats. Deze substituent beïnvloedt zowel de elektronenverdeling in de ring en daarmee de afsplitsbaarheid van protonen aan het C_2 - en C_4 -atoom als de relatieve stabiliteit van de twee isomere didehydroverbindingen.

De reacties van de 4-X-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxiden met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak leveren twee produkten: 4-amino-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxide en 5-amino-3-fenyl(methyl)isoxazool. De verhouding waarin beide produkten worden gevormd hangt af van groep X en van het reactiemilieu.

De aminering van 4-X-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxiden ($X=Cl, Br, J$ en $N^+(CH_3)_3$) met vloeibare ammoniak en met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt geheel volgens het $S_N(AE)$ -mechanisme, dus volgens een proces waarbij de inleidende stap van de reactie een additie van het nucleofiel aan het C_4 -atoom is; dit is in goede overeenstemming met het mechanisme van de aminering van 4-X-pyridine-1-oxiden, maar is in tegenstelling met de aminering van 4-X-6-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak. De laatstgenoemde omzetting verloopt volgens een mechanisme, waarbij de inleidende stap van de reactie een additie aan het C_2 -atoom is ($S_N(ANRORS)$ -mechanisme).

De ringcontractie die de 4-X-6-fenyl(methyl)pyrimidine-1-oxiden

($X=\text{Cl}, \text{Br}, \text{J}, \text{OC}_6\text{H}_5$ en SC_6H_5) in beide genoemde media ondergaan, kan verlopen volgens twee processen. In het ene geval wordt de reactie ingeleid door een aanval van het amide-ion of ammoniak op het ongesubstitueerde C_2 -aatom, terwijl in het andere geval een aanval op het C_4 -aatom plaatsvindt.

De mate waarin de beide processen optreden wordt sterk beïnvloed door de aard van groep X. De omzetting van de substraten met $X=\text{Cl}, \text{Br}$ en J verloopt grotendeels volgens het proces waarbij de initiële aanval van het nucleofiel plaatsvindt op het C_4 -aatom. Voor $X=\text{OC}_6\text{H}_5$, SC_6H_5 begint het mechanisme van de ringcontractie uitsluitend met de additie van het amide-ion aan het C_2 -aatom; de additie aan het C_4 -aatom treedt dan niet op.

SUMMARY

A survey is given of investigations on reactions of halogeno-azahetarenes in basic media as described to date in the literature, chiefly of those on the behaviour of N-oxides of halogeno-azahetarenes and in some cases those of otherwise N-quaternised azahetarenes towards liquid ammonia and towards potassium amide in liquid ammonia. The reactions were found to proceed according to $S_N(AE)$ -, $S_N(EA)$ - and $S_N(AE^a)$ -mechanisms and/or ring openings. The open-chain compounds formed in the latter process close either to the same ($S_N(ANRORC)$ -mechanism) or a new ring system (ring transformation) (Chapter 1).

In this connection we studied reactions of 3-bromopyridine 1-oxides with potassium amide in liquid ammonia and reactions of 4-X-6-methyl-(phenyl)pyrimidine 1-oxides with liquid ammonia and potassium amide in liquid ammonia.

It was found that the reaction of 3-bromopyridine 1-oxide with potassium amide in liquid ammonia in the presence of isopropylamine affords 3-amino- and 3-(isopropylamino)pyridine 1-oxide whereas 3-bromopyridine 1-oxide remains unchanged in a mixture of liquid ammonia and isopropylamine alone. These results affirm the previous hypothesis, that the amination of 3-bromopyridine 1-oxide with potassium amide in liquid ammonia proceeds by the $S_N(EA)$ -mechanism via 2,3-didehydropyridine 1-oxide (Chapter 2).

3-Bromo-6-methylpyridine 1-oxide was converted into 4-amino- (main product), 3-amino- and 2-amino-6-methylpyridine 1-oxide by potassium amide in liquid ammonia, whereas 3-bromo-6-ethoxypyridine 1-oxide when treated with the same reagent only yielded 3-amino-6-ethoxypyridine 1-oxide. Thus the methyl group occupying the 6-position changes the pathway of the amination of 3-bromopyridine 1-oxide, whereas the ethoxy group at the C(6)-atom does not. This difference can be explained by assuming that the methyl derivative is partly deprotonated yielding an anionic group which has a strong mesomeric interaction with the N-oxide group leading to a change of the charge distribution in the ring of the substrate. This causes the occurrence of a second reaction pathway, an $S_N(EA)$ -mechanism via 3,4-didehydro-6-methylpyridine 1-oxide (Chapter 2).

The reaction of 3-bromoquinoline 1-oxide with potassium amide in liquid ammonia affords 3-hydroxy-4-[3-amino-2-quinolyl]quinoline 1-oxide together with 3- and 4-aminoquinoline 1-oxide. These products must be formed via 3,4-didehydroquinoline 1-oxide as an intermediate. That 3-bromoquinoline 1-oxide reacts differently from 3-bromopyridine 1-oxide is caused by the fused benzogroup which changes the charge distribution in the substrate considerably and enhances the stability of the intermediary 3,4-didehydroquinoline 1-oxide compared to that of 2,3-didehydroquinoline 1-oxide (Chapter 2).

The oxidation of 4-X-6-methyl(phenyl)pyrimidines ($X=Cl, Br$ and OC_6H_5) can theoretically give two isomeric N-oxides (N(1)- and N(3)-oxide). The structure determination of the formed 4-X-6-methyl(phenyl)pyrimidine N-oxides was based on the structure of 4-chloro-6-methyl(phenyl)pyrimidine 1-oxide, which was established by means of PMR spectroscopy on the dechlorinated compound (Chapter 3).

The reactions of 4-chloro-6-methyl(phenyl)pyrimidine 1-oxide with liquid ammonia and with potassium amide in liquid ammonia yield a compound formed by amino-dechlorination, 4-amino-6-methyl(phenyl)pyrimidine 1-oxide and a ringtransformation product, 5-amino-3-methyl(phenyl)isoxazole.

The results of the reactions of 4-chloro-6-methyl- and 4-chloro-6-phenyl- $[1(3)-^{15}N]$ pyrimidine 1-oxide with liquid ammonia and with potassium amide in liquid ammonia indicate that an $S_N(ANRORC)$ -mechanism is not operative in the conversion to the 4-amino-6-methyl- and 4-amino-6-phenylpyrimidine 1-oxide respectively. Furthermore it could be established that the dechlorination in liquid ammonia does not take place via a 4,5-didehydropyrimidine 1-oxide as intermediate, but according to an $S_N(AE)$ -process. This is based on the results of the reaction of 4-chloro-5-deutero-6-phenylpyrimidine 1-oxide. The amino-dechlorination of the same substrate with potassium amide in liquid ammonia presumably takes place via the same pathway. This result is supported by studying the reactions of 4-chloro-5,6-diphenylpyrimidine 1-oxide in both media. 4-Amino-5,6-diphenylpyrimidine 1-oxide as well as 5-amino-3,4-diphenylisoxazole are formed. Since an $S_N(EA)$ -mechanism is prohibited because of the presence of a phenylgroup on position 5, this result is good evidence for the occurrence of an $S_N(AE)$ -mechanism in the nucleophilic displacement of the halogen atom in the 4-halogenopyrimidine 1-oxides (Chapter 4).

The results of the reactions of 4-chloro-6-methyl- $[1(3)-^{15}N]$ pyrimidine 1-oxide with liquid ammonia and with potassium amide in liquid ammonia have established two concurrent pathways for the formation of 5-amino-3-methylisoxazole. The first pathway involves addition of the nucleophile to the C(2)-atom, resulting in an isoxazole compound with the same ^{15}N -enrichment as present in the substrate. In the second route addition to the C(4)-atom occurs leading to amino-dechlorination, as well as ring transformation to 5-amino-3-methylisoxazole with ^{15}N -enrichment at the ring nitrogen only. 6-Methyl-4-phenoxyprymidine 1-oxide forms 5-amino-3-methylisoxazole but no 4-amino-6-methylpyrimidine 1-oxide in the reaction with potassium amide in liquid ammonia. In good accordance with these data it has been found that in this reaction the isoxazole formation only takes place via an addition of the amide ion to the C(2)-atom (Chapter 5).

Variation of the substituent X of the 4-X-6-methyl(phenyl)pyrimidine 1-oxides influences the competition between the amination and the ring contraction. The substrates, in which X=Cl, Br and I, yield 4-aminopyrimidine 1-oxides, as well as 5-aminoisoxazoles, in both media. The addition of the amide ion or ammonia to the C(4)-atom is the principal reaction pathway. In the cases where X=OC₆H₅ and X=SC₆H₅ the activation by the substituent at the 4-position must be low, because these substrates only react with potassium amide in liquid ammonia at -33°C. The addition of the amide ion at the C(2)-atom is strongly favoured to the addition at the C(4)-atom. 6-Methyl-4-(trimethylammonio)pyrimidine 1-oxide affords 4-amino-6-methylpyrimidine 1-oxide as sole product in the reaction with liquid ammonia. The trimethylammonio group, a good leaving group, strongly activates the 4-position for the direct nucleophilic substitution and prohibits the addition of ammonia at the C(2)-atom (Chapter 6).

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik gaarne allen die hebben meegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift daarvoor hartelijk bedanken. Alle leden van de vakgroep Organische Chemie ben ik zeer erkentelijk voor hun waardevolle medewerking en de manier waarop zij die hebben verleend.

Een aantal personen wil ik met name noemen.

In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar mijn promotor Prof.Dr. H.J.den Hertog voor de prettige wijze waarop hij mij bij de bewerking van mijn proefschrift heeft begeleid. Mijn tweede promotor Prof.Dr. H.C.van der Plas zeg ik recht hartelijk dank voor de manier waarop hij mij bij het latere onderzoek heeft weten te stimuleren.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de heren Drs.C.A.Landheer en W.P. Combé voor de opname en de interpretatie van de massaspectra, aan de heer W.Ch.Melger voor de adviezen betreffende gaschromatografische analyses, aan de heren E.J.Vleeming en A.van Veldhuizen voor het opnemen van de IR-spectra, aan laatstgenoemde en de heer Dr.P.Smit voor het opnemen en de interpretatie van de PMR-spectra en aan de heren W.P.Combé en H.Jongejan voor het uitvoeren van de micro-analyses.

Mijn bijzondere waardering gaat uit naar de heren A.Koudijs, E.J. Oosterloo en J.Vis voor de hulp bij de uitvoering van een aantal experimenten. De heren A.Schuchhard en B.H.J.van Amersfoort dank ik hartelijk voor de zorg die zij besteed hebben aan het vervaardigen van het manuscript.

Op verzoek van de Faculteit der Landbouwwetenschappen volgt hier een kort overzicht van mijn academische studie.

Na het behalen van het diploma H.B.S.-B aan het Amsterdams Lyceum te Amsterdam in juni 1961 begon ik in datzelfde jaar met de scheikunde-studie aan de Universiteit van Amsterdam. Het kandidaatsexamen, letter f, werd in juli 1965 afgelegd. Onder leiding van de hoogleraren Dr.H.O.Huisman, Dr.U.K.Pandit en Dr.Th.J.de Boer (hoofdvak organische chemie), Dr. E.C.Slater (keuzevak biochemie) en Dr.H.J.van der Schroeff (bijvak bedrijfshuishoudkunde) bereidde ik mij voor op het doctoraalexamen, dat in november 1968 werd afgelegd.

Sinds januari 1969 ben ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen. Onder leiding van Prof.Dr.H.J.den Hertog werd een onderzoek uitgevoerd naar de reactiviteit van halogeenpyridine- en halogeenchino-line-1-oxide t.o.v. kaliumamide in vloeibare ammoniak. In augustus 1972 werd onder leiding van Prof.Dr.H.C.van der Plas met het onderzoek begonnen over het gedrag van op de 4- en 6-plaats gesubstitueerde pyrimidine-1-oxiden in de reacties met basen. Daarnaast werd assistentie verleend op practica voor studenten in verschillende studiefasen.